

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036542**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.11.20

(21) Номер заявки

201891714

(22) Дата подачи заявки

2017.02.10

(51) Int.Cl. *C07D 403/14* (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61P 25/06* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *A61P 25/32* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) *A61P 25/36* (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

(54) **ГАЛОГЕН-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИПЕРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ
ОРЕКСИНОВОГО РЕЦЕПТОРА**(31) **62/294,940; 62/336,102**(32) **2016.02.12; 2016.05.13**(33) **US**(43) **2019.02.28**(86) **PCT/US2017/017408**(87) **WO 2017/139603 2017.08.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE); ЕОЛАС
ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Каменека Теодор М., Холенз Йёрг,
Весоловски Стивен, Хэ Юаньцзюнь
(US), Бюрли Роланд (GB)**

(74) Представитель:

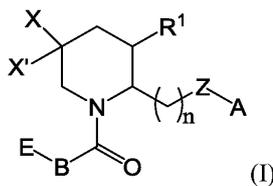
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2015123355****WO-A1-2013119639**

Jiang, R. et al., "Disubstituted piperidines as potent orexin (hypocretin) receptor antagonists", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, Vol. 22, pages 3890-3894. Page 3890, Abstract, page 3892 left column lines 16-19, Tables 1-5

WO-A1-2013127913

(57) Настоящее изобретение относится к определенным галогензамещенным пиперидиновым соединениям структурной формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, фармацевтическим композициям, содержащим их, к их применению в качестве лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, регулируемых активностью орексинового рецептора, к их применению и в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, регулируемых активностью орексинового рецептора, а также к способу лечения заболевания или расстройства, опосредованного активностью орексинового рецептора.

**B1****036542****036542****B1**

Родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/294940, поданной 12 февраля 2016 года, и по предварительной заявке на патент США № 62/336102, поданной 13 мая 2016 года, и эти заявки включены в данную заявку посредством ссылки в своей полноте.

Заявление о правительственной поддержке

Данное изобретение было осуществлено с правительственной поддержкой в рамках Грантов под номерами 1 P01DA033622 и 1 U01 NS083614, предоставленными Национальными институтами здравоохранения. Правительство обладает определенными правами на это изобретение.

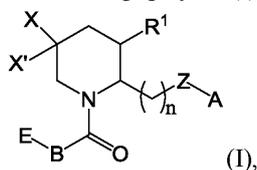
Предшествующий уровень техники

Орексины представляют собой семейство гомологичных пептидов, включающее типы орексин А, или OR-A, и орексин В, или OR-B. Орексин А представляет собой 33-аминокислотный пептид, а орексин В представляет собой 28-аминокислотный пептид (Sakurai T. et al., Cell (1998), 92, 573-585). Орексины вырабатываются в нейронах латерального гипоталамуса и связываются по меньшей мере с двумя различными рецепторами, связанными с G-белками, называемыми рецепторами OX₁ и OX₂. Рецептор OX₁ является селективным для OR-A, в то время как рецептор OX₂ может связывать как OR-A, так и OR-B. Было обнаружено, что орексины стимулируют потребление пищи, регулируют стадии сна и бодрствования и могут быть вовлечены в нейронные механизмы злоупотребления лекарственными средствами и зависимости от них.

Орексиновые рецепторы являются подходящими мишенями для разработки лекарственных кандидатов для лечения различных патологий или симптомов, связанных с орексином, таких как, без ограничения, расстройства сна/бодрствования, тревожности и ожирения. На настоящий момент разработаны многочисленные модуляторы OX₁, OX₂, или их обоих [J. Med. Chem. 2016, 59(2), 504-530]. Однако многие из тех модуляторов орексиновых рецепторов, о которых сообщали, такие как лиганды-антагонисты, обладают субоптимальной метаболической стабильностью. Это приводит к коротким периодам полувыведения и высокому наблюдаемому клиренсу в фармакокинетических экспериментах in vivo (ChemMedChem, 2012, 7, 415-424; Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 3890-3894; Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25, 1884-1891; J. Med. Chem. 2015, 58, 5620-5636.). Остается потребность в низкомолекулярных модуляторах орексиновых рецепторов с желаемыми фармацевтическими свойствами.

Краткое изложение сущности изобретения

В этом изобретении предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X представляет собой галоген, такой как F;

X' представляет собой H или галоген, такой как F;

Z представляет собой NR² или O;

A представляет собой арил, ароил, гетероарил или гетероароил, где A возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; -NR^aR^b; групп -N(R^a)C(O)алкил; -N(R^a)CO₂ алкил; -N(R^a)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; группы -CO₂ алкил; -CONR^aR^b; группы -SO₂ алкил; и -SO₂NR^aR^b; где в каждом случае R^a и R^b независимо представляют собой H или алкил;

B представляет собой арил или гетероарил, где B возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, изопропил, -CH₂CF₃, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси или изопропокси (например, метокси); -CN; -NR^cR^d; групп -N(R^c)C(O)алкил; -N(R^c)CO₂ алкил; -N(R^c)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; группы -CO₂ алкил; -CONR^cR^d; группы -SO₂ алкил; и -SO₂NR^cR^d; где в каждом случае R^c и R^d независимо представляют собой H или алкил;

E представляет собой арил или гетероарил, где E возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl, или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; -NR^eR^f; групп -N(R^e)C(O)алкил; -N(R^e)CO₂алкил; -N(R^e)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; группы -CO₂ алкил; -CONR^eR^f; группы -SO₂ алкил; и -SO₂NR^eR^f; где в каждом случае R^e и R^f независимо представляют собой H или алкил;

n равно 1, 2 или 3;

R¹ представляет собой алкил, такой как C₁₋₄алкил (например, метил); и

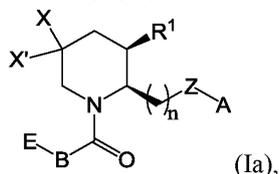
R^2 представляет собой H или алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил).

В определенных воплощениях А представляет собой арил или гетероарил, где А возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C_{1-4} алкил (например, метил, этил, $-CHF_2$, или $-CF_3$); циклоалкила; галогено, такого как $-F$, $-Cl$ или $-Br$ (например, $-Cl$); $-OH$; алкокси, такого как метокси; $-CN$; $-NR^aR^b$; групп $-N(R^a)C(O)$ алкил; $-N(R^a)CO_2$ алкил; $-N(R^a)SO_2$ алкил; $-C(O)$ алкил; $-CO_2H$; группы $-CO_2$ алкил; $-CONR^aR^b$; группы $-SO_2$ алкил; и $-SO_2NR^aR^b$; где в каждом случае R^a и R^b независимо представляют собой H или алкил.

В определенных воплощениях n равно 1.

В определенных воплощениях X' представляет собой галоген, такой как F.

В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (Ia)



или его фармацевтически приемлемой солью,

где X представляет собой галоген, такой как F;*

X' представляет собой H или галоген, такой как F;

Z представляет собой NR или O;

А представляет собой арил, ароил, гетероарил или гетероароил, где А возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C_{1-4} алкил (например, метил, этил, $-CHF_2$, или $-CF_3$); циклоалкила; галогено, такого как $-F$, $-Cl$ или $-Br$ (например, $-Cl$); $-OH$; алкокси, такого как метокси; $-CN$; $-NR^aR^b$; групп $-N(R^a)C(O)$ алкил; $-N(R^a)CO_2$ алкил; $-N(R^a)SO_2$ алкил; $-C(O)$ алкил; $-CO_2H$; группы $-CO_2$ алкил; $-CONR^aR^b$; группы $-SO_2$ алкила; и $-SO_2NR^aR^b$; где в каждом случае R^a и R^b независимо представляют собой H или алкил;

В представляет собой арил или гетероарил, где В возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C_{1-4} алкил (например, метил, этил, изопропил, $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$ или $-CF_3$); циклоалкила; галогено, такого как $-F$, $-Cl$ или $-Br$ (например, $-F$ или $-Cl$); $-OH$; алкокси, такого как метокси или изопропокси (например, метокси); $-CN$; $-NR^cR^d$; групп $-N(R^c)C(O)$ алкил; $-N(R^c)CO_2$ алкил; $-N(R^c)SO_2$ алкил; $-C(O)$ алкил; $-CO_2H$; группы $-CO_2$ алкил; $-CONR^cR^d$; группы $-SO_2$ алкил; и $-SO_2NR^cR^d$; где в каждом случае R^c и R^d независимо представляют собой H или алкил;

Е представляет собой арил или гетероарил, где Е возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C_{1-4} алкил (например, метил, этил, $-CHF_2$ или $-CF_3$); циклоалкила; галогено, такого как $-F$, $-Cl$ или $-Br$ (например, $-F$ или $-Cl$); $-OH$; алкокси, такого как метокси; $-CN$; $-NR^eR^f$; групп $-N(R^e)C(O)$ алкил; $-N(R^e)CO_2$ алкил; $-N(R^e)SO_2$ алкил; $-C(O)$ алкил; $-CO_2H$; группы $-CO_2$ алкил; $-CONR^eR^f$; группы $-SO_2$ алкил; и $-SO_2NR^eR^f$; где в каждом случае R^e и R^f независимо представляют собой H или алкил;

n равно 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил); и

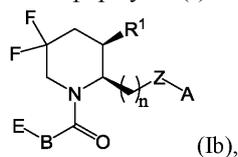
R^2 представляет собой H или алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил).

В определенных воплощениях А представляет собой арил или гетероарил, где А возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C_{1-4} алкил (например, метил, этил, $-CHF_2$ или $-CF_3$); циклоалкила; галогено, такого как $-F$, $-Cl$, или $-Br$ (например, $-Cl$); $-OH$; алкокси, такого как метокси; $-CN$; $-NR^aR^b$; групп $-N(R^a)C(O)$ алкил; $-N(R^a)CO_2$ алкил; $-N(R^a)SO_2$ алкил; $-C(O)$ алкил; $-CO_2H$; группы $-CO_2$ алкил; $-CONR^aR^b$; группы $-SO_2$ алкил; и $-SO_2NR^aR^b$; где в каждом случае R^a и R^b независимо представляют собой H или алкил.

В определенных воплощениях n равно 1.

В определенных воплощениях X' представляет собой галоген, такой как F.

В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (Ib)



или его фармацевтически приемлемой солью,

где Z представляет собой NR^2 или O;

А представляет собой арил, ароил, гетероарил или гетероароил, где А возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C_{1-4} алкил (например, метил, этил, $-CHF_2$ или $-CF_3$); циклоалкила; галогено, такого как $-F$, $-Cl$ или $-Br$ (например,

-Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; -NR^aR^b; групп -(R^a)C(O)алкил; -N(R^a)CO₂ алкил; -N(R^a)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; группы -CO₂ алкил; -CONR^aR^b; группы -SO₂ алкил; и -SO₂NR^aR^b; где в каждом случае R^a и R^b независимо представляют собой H или алкил;

В представляет собой арил или гетероарил, где В возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, изопропил, -CH₂CF₃, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси или изопропокси (например, метокси); -CN; -NR^cR^d; групп -N(R^c)C(O)алкил; -N(R^c)CO₂ алкил; -N(R^c)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂ алкил; -CONR^cR^d; -SO₂ алкил; и -SO₂NR^cR^d; где в каждом случае R^c и R^d независимо представляют собой H или алкил;

Е представляет собой арил или гетероарил, где Е возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; -NR^eR^f; групп -N(R^e)C(O)алкил; -N(R^e)CO₂ алкил; -N(R^e)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂ алкил; -CONR^eR^f; -SO₂ алкил; и -SO₂NR^eR^f; где в каждом случае R^e и R^f независимо представляют собой H или алкил;

n равно 1, 2 или 3;

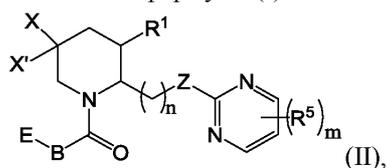
R¹ представляет собой алкил, такой как C₁₋₄алкил (например, метил); и

R² представляет собой H или алкил, такой как C₁₋₄алкил (например, метил).

В определенных воплощениях А представляет собой арил или гетероарил, где А возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl, или -Br (например, -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; -NR^aR^b; групп -N(R^a)C(O)алкил; -N(R^a)CO₂ алкил; -N(R^a)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂алкил; -CONR^aR^b; -SO₂ алкил; и -SO₂NR^aR^b; где в каждом случае R^a и R^b независимо представляют собой H или алкил.

В определенных воплощениях n равно 1.

В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (II)



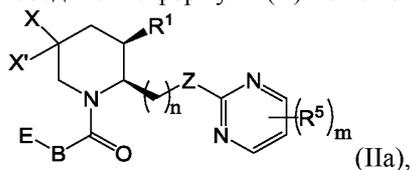
или его фармацевтически приемлемой солью,

где m равно 1, 2 или 3; и

R⁵ представляет собой алкил, циклоалкил, галогено, -OH, алкокси, -CN, -NR^jR^k, -N(R^j)C(O)алкил, -N(R^j)CO₂ алкил, -N(R^j)SO₂ алкил, -C(O)алкил, -CO₂H, -CO₂ алкил, -CONR^jR^k, -SO₂ алкил или -SO₂NR^jR^k; где в каждом случае R^j и R^k независимо представляют собой H или алкил; и

X, X', Z, B, E, n, R¹ и R² являются такими, как определено в данной заявке.

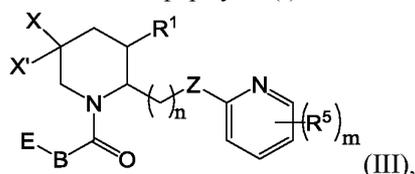
В определенных воплощениях соединение формулы (II) может быть представлено формулой (IIa)



или его фармацевтически приемлемой солью. В

определенных воплощениях оба из X и X' представляют собой F.

В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (III)

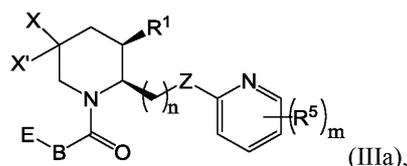


или его фармацевтически приемлемой солью; где: m равно 1, 2, 3 или 4; и

R⁵ представляет собой алкил, циклоалкил, галогено, -OH, алкокси, -CN, -NR^jR^k, -N(R^j)C(O)алкил, -N(R^j)CO₂ алкил, -N(R^j)SO₂ алкил, -C(O)алкил, -CO₂H, -CO₂алкил, -CONR^jR^k, -SO₂ алкил или -SO₂NR^jR^k; где в каждом случае R^j и R^k независимо представляют собой H или алкил; и

X, X', Z, B, E, n, R¹ и R² являются такими, как определено в данной заявке.

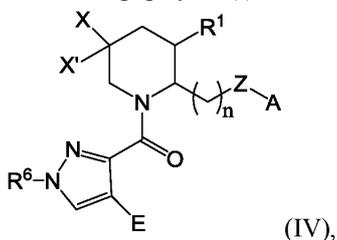
В определенных воплощениях соединение формулы (III) может быть представлено формулой (IIIa)



или его фармацевтически приемлемой солью.

В определенных воплощениях оба из X и X' представляют собой F.

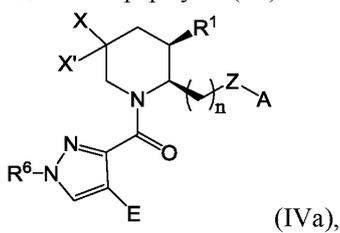
В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (IV)



или его фармацевтически приемлемой солью;

где R⁶ представляет собой алкил, циклоалкил, галогено, -OH, алкокси, -CN, -NR⁰R^p, -N(R⁰)C(O)алкил, -N(R^p)CO₂ алкил, -N(R⁰)SO₂ алкил, -C(O)алкил, -CO₂H, -CO₂ алкил, -CONR⁰R^p, -SO₂ алкил или -SO₂NR⁰R^p; где в каждом случае R⁰ и R^p независимо представляют собой H или алкил; и X, X', Z, A, E, n, R¹ и R² являются такими, как определено в данной заявке.

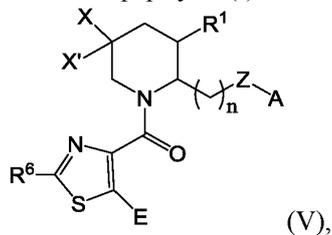
В определенных воплощениях соединение формулы (IV) может быть представлено формулой (IVa)



или его фармацевтически приемлемой солью.

В определенных воплощениях оба из X и X' представляют собой F.

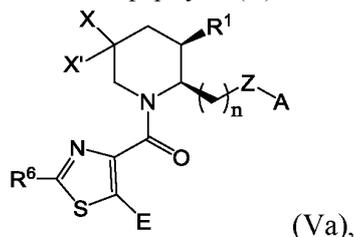
В определенных воплощениях соединении формулы (I) может быть представлено формулой (V)



или его фармацевтически приемлемой солью;

где R⁶ представляет собой алкил, циклоалкил, галогено, -OH, алкокси, -CN, -NR⁰R^p, -N(R⁰)C(O)алкил, -N(R^p)CO₂ алкил, -N(R⁰)SO₂ алкил, -C(O)алкил, -CO₂H, -CO₂ алкил, -CO NR⁰R^p, -SO₂ алкил или -SO₂NR⁰R^p; где в каждом случае R⁰ и R^p независимо представляют собой H или алкил; и X, X', Z, A, E, n, R¹ и R² являются такими, как определено в данной заявке.

В определенных воплощениях соединении формулы (V) может быть представлено формулой (Va)



или его фармацевтически приемлемой солью.

В определенных воплощениях оба из X и X' представляют собой F.

В определенных воплощениях соединении формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) представляет собой соединение, выбранное из тех соединений, которые описаны или проиллюстрированы в подробном описании ниже.

В определенных воплощениях в данной заявке предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции, как описано в данной заявке, также могут содержать фармацевтически приемлемый эксципиент. В определенных воплощениях в данной заявке также описано соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или его фармацевтически приемлемая соль, или композиция, содержащая любое из вышеуказанного, для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте в данной заявке предложены способы лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью орексинового рецептора, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, такие как способы, описанные в данной заявке, включающие введение субъекту, такому как пациент, эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, с частотой и в течение времени, необходимых для обеспечения полезного эффекта субъекту. Орексиновый рецептор может представлять собой OX_1 , OX_2 , или оба из них.

В некоторых воплощениях в данной заявке предложены способы лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния у нуждающегося в этом субъекта, такого как пациент, включающие введение субъекту, такому как пациент, эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, с частотой и в течение времени, необходимых для обеспечения полезного эффекта субъекту.

В определенных воплощениях в данной заявке предложено применение соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей любое из вышеперечисленного, в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний, расстройств и медицинских состояний, регулируемых активностью орексинового рецептора, и применение таких соединений и солей для лечения таких заболеваний и медицинских состояний.

В определенных воплощениях в данной заявке предложено применение соединения, описанного в данной заявке, или фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей любое из вышеперечисленного, в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний, расстройств и медицинских состояний, и применение таких соединений и солей для лечения таких заболеваний, расстройств и медицинских состояний.

В определенных воплощениях в данной заявке предложен способ лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния у субъекта, такого как пациент, включающий модулирование орексинового рецептора, где модулирование орексинового рецептора включает введение субъекту по меньшей мере одного соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, состоящей из любого из вышеперечисленного, в дозе, с частотой и в течение времени, необходимого для обеспечения полезного эффекта субъекту.

В определенных воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой расстройство пищевого поведения, ожирение, алкоголизм или алкогольное расстройство, злоупотребление или зависимость от лекарственных средств, расстройство сна, когнитивную дисфункцию при психиатрическом или неврологическом расстройстве, депрессию, тревожность, паническое расстройство, шизофрению, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорею Хантингтона, головную боль, мигрень, боль, желудочно-кишечные заболевания, эпилепсию, воспаления, иммунные заболевания, язвы, синдром раздраженного кишечника, диарею, гастроэзофагеальный рефлюкс, эндокринные заболевания, рак, гипертензию, расстройство поведения, расстройство настроения, маниакальную депрессию, деменцию, сексуальное расстройство, психосексуальное расстройство и заболевание почек. В определенных воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из злоупотребления или зависимости от лекарственных средств, расстройства сна, когнитивной дисфункции при психиатрическом или неврологическом расстройстве, депрессии, тревожности, панического расстройства, пост-травматического стрессового расстройства, сезонного аффективного расстройства, шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, хореи Хантингтона, боли, расстройства поведения, расстройства настроения, маниакальной депрессии, деменции, сексуального расстройства и психосексуального расстройства. В определенных воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из расстройства пищевого поведения, ожирения, алкоголизма или алкогольного расстройства, головной боли, мигрени, желудочно-кишечных заболеваний, воспалений, иммунных заболеваний, язв, синдрома раздраженного кишечника, диареи, гастроэзофагеального рефлюкса, эндокринных заболеваний, рака, гипертензии и заболевания почек.

В определенных воплощениях злоупотребление или зависимость от лекарственных средств может включать злоупотребление кокаином, опиатами, амфетаминами, этанолом, каннабисом/марихуаной или никотином или зависимости от них.

В определенных воплощениях в данной заявке предложен способ модулирования активности орексинового рецептора, такого как один или оба из OX_1 или OX_2 , включающий приведение в контакт клетки, содержащей орексиновый рецептор, с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения, описанного в данной заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содер-

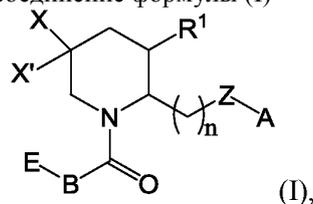
жащей любое из вышеперечисленного.

В определенных воплощениях в данной заявке описан способ модулирования активности орексинового рецептора, такого как один или оба из OX_1 или OX_2 , включающий приведение в контакт клетки, содержащей орексиновый рецептор, с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или с по меньшей мере одним соединением или фармацевтической композицией, как описано в данной заявке. В определенных воплощениях вышеуказанного приведение в контакт осуществляется *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

Дополнительные воплощения, свойства и преимущества изобретения будут ясны из последующего подробного объяснения и через осуществление воплощений, описанных в данной заявке.

Подробное описание изобретения

В настоящей заявке предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X представляет собой галоген, такой как F;

X' представляет собой H или галоген, такой как F;

Z представляет собой NR^2 или O;

A возможно замещен арилом, ароилом, гетероарилом или гетероароилом; B возможно замещен арилом или гетероарилом;

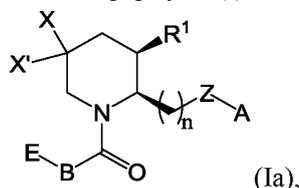
E возможно замещен арилом или гетероарилом;

n равно 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил); и

R^2 представляет собой H или алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил).

В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (Ia)



или его фармацевтически приемлемой солью,

где X представляет собой галоген, такой как F;

X' представляет собой H или галоген, такой как F;

Z представляет собой NR^2 или O;

A возможно замещен арилом, ароилом, гетероарилом или гетероароилом;

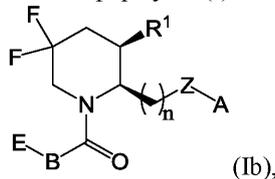
B возможно замещен арилом или гетероарилом;

E возможно замещен арилом или гетероарилом; n равно 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил); и

R^2 представляет собой H или алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил).

В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (Ib)



или его фармацевтически приемлемой солью,

где Z представляет собой NR^2 или O;

A возможно замещен арилом, ароилом, гетероарилом или гетероароилом;

B возможно замещен арилом или гетероарилом;

E возможно замещен арилом или гетероарилом;

n равно 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил); и

R^2 представляет собой H или алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил).

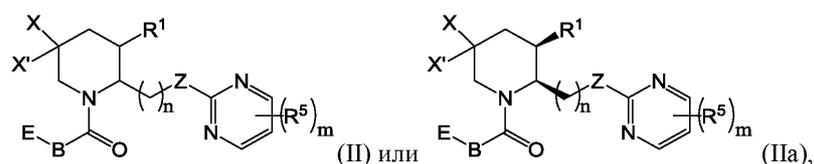
В определенных воплощениях соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) A возможно замещены одним

или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; -NR^aR^b; групп -N(R^a)C(O)алкил; -N(R^a)CO₂ алкил; -N(R^a)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂ алкил; -CONR^aR^b; -SO₂ алкил; и -SO₂NR^aR^b; где в каждом случае R^a и R^b независимо представляют собой H или алкил. В определенных воплощениях А представляет собой арил или гетероарил.

В определенных воплощениях соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) В возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, изопропил, -CH₂CF₃, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси или изопропокси (например, метокси); -CN; -NR^cR^d; групп -N(R^c)C(O)алкил; -N(R^c)CO₂ алкил; -N(R^c)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂ алкил; -CONR^cR^d; -SO₂ алкил; и -SO₂NR^cR^d; где в каждом случае R^c и R^d независимо представляют собой H или алкил.

В определенных воплощениях соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) Е возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; -NR^eR^f; групп -N(R^e)C(O)алкил; -N(R^e)CO₂ алкил; -N(R^e)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂ алкил; -CONR^eR^f; -SO₂ алкил; и -SO₂NR^eR^f; где в каждом случае R^e и R^f независимо представляют собой H или алкил.

В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (II) или (IIIa)



или его фармацевтически приемлемой солью;
 где X представляет собой галоген, такой как F;
 X' представляет собой H или галоген, такой как F;
 Z представляет собой NR или O;
 m равно 1, 2 или 3;

В представляет собой арил или гетероарил, где В возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, изопропил, -CH₂CF₃, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси или изопропокси (например, метокси); -CN; -NR^cR^d; групп -N(R^c)C(O)алкил; -N(R^c)CO₂ алкил; -N(R^c)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂ алкил; -CONR^cR^d; -SO₂ алкил; и -SO₂NR^cR^d; где в каждом случае R^c и R^d независимо представляют собой H или алкил;

Е представляет собой арил или гетероарил, где Е возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; -NR^eR^f; групп -N(R^e)C(O)алкил; -N(R^e)CO₂ алкил; -N(R^e)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂ алкил; -CONR^eR^f; -SO₂ алкил; и -SO₂NR^eR^f; где в каждом случае R^e и R^f независимо представляют собой H или алкил;

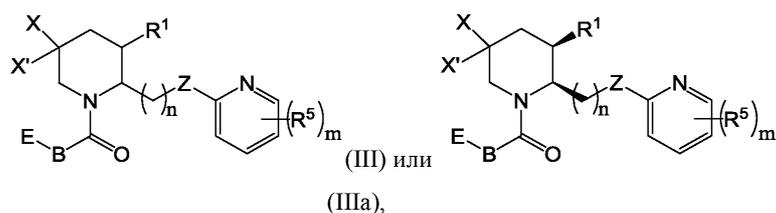
n равно 1, 2 или 3;

R¹ представляет собой алкил, такой как C₁₋₄алкил (например, метил);

R² представляет собой H или алкил, такой как C₁₋₄алкил (например, метил); и

R⁵ представляет собой алкил, циклоалкил, галогено, -OH, алкокси, -CN, -NR^jR^k, -N(R^j)C(O)алкил, -N(R^j)CO₂ алкил, -N(R^j)SO₂ алкил, -C(O)алкил, -CO₂H, -CO₂ алкил, -CONR^jR^k, -SO₂ алкил или -SO₂NR^jR^k; где в каждом случае R^j и R^k независимо представляют собой H или алкил.

В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (III) или (IIIa)



или его фармацевтически приемлемой солью;
 где X представляет собой галоген, такой как F;
 X' представляет собой H или галоген, такой как F;

Z представляет собой NR^2 или O;

m равно 1, 2, 3 или 4;

B представляет собой арил или гетероарил, где B возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C_{1-4} алкил (например, метил, этил, изопропил, $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$ или $-CF_3$); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси или изопропокси (например, метокси); -CN; $-NR^cR^d$; групп $-N(R^c)C(O)$ алкил; $-N(R^c)CO_2$ алкил; $-N(R^c)SO_2$ алкил; $-C(O)$ алкил; $-CO_2H$; $-CO_2$ алкил; $-CONR^cR^d$; $-SO_2$ алкил; и $-SO_2NR^cR^d$; где в каждом случае R^c и R^d независимо представляют собой H или алкил;

E представляет собой арил или гетероарил, где E возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C_{1-4} алкил (например, метил, этил, $-CHF_2$ или $-CF_3$); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; $-NR^eR^f$; групп $-N(R^e)C(O)$ алкил; $-N(R^e)CO_2$ алкил; $-N(R^e)SO_2$ алкил; $-C(O)$ алкил; $-CO_2H$; $-CO_2$ алкил; $-CONR^eR^f$; $-SO_2$ алкил; и $-SO_2NR^eR^f$; где в каждом случае R^e и R^f независимо представляют собой H или алкил;

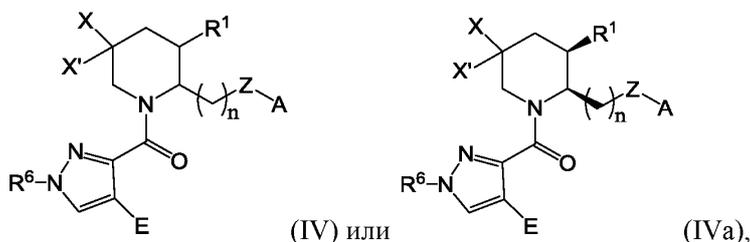
n равно 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил);

R^2 представляет собой H или алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил); и

R^5 представляет собой алкил, циклоалкил, галогено, -OH, алкокси, -CN, $-NR^jR^k$, $-N(R^j)C(O)$ алкил, $-N(R^j)CO_2$ алкил, $-N(R^j)SO_2$ алкил, $-C(O)$ алкил, $-CO_2H$, $-CO_2$ алкил, $-CONR^jR^k$, $-SO_2$ алкил или $-SO_2NR^jR^k$; где в каждом случае R^j и R^k независимо представляют собой H или алкил.

В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (IV) или (IVa)



или его фармацевтически приемлемой солью,

где X представляет собой галоген, такой как F;

X' представляет собой H или галоген, такой как F;

Z представляет собой NR^2 или O;

A представляет собой арил, ароил, гетероарил или гетероароил, где A возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C_{1-4} алкил (например, метил, этил, $-CHF_2$ или $-CF_3$); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; $-NR^aR^b$; групп $-N(R^a)C(O)$ алкил; $-N(R^a)CO_2$ алкил; $-N(R^a)SO_2$ алкил; $-C(O)$ алкил; $-CO_2H$; $-CO_2$ алкил; $-CONR^aR^b$; $-SO_2$ алкил; и $-SO_2NR^aR^b$; где в каждом случае R^a и R^b независимо представляют собой H или алкил;

E представляет собой арил или гетероарил, где E возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C_{1-4} алкил (например, метил, этил, $-CHF_2$ или $-CF_3$); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; $-NR^eR^f$; групп $-N(R^e)C(O)$ алкил; $-N(R^e)CO_2$ алкил; $-N(R^e)SO_2$ алкил; $-C(O)$ алкил; $-CO_2H$; $-CO_2$ алкил; $-CONR^eR^f$; $-SO_2$ алкил; и $-SO_2NR^eR^f$; где в каждом случае R^e и R^f независимо представляют собой H или алкил;

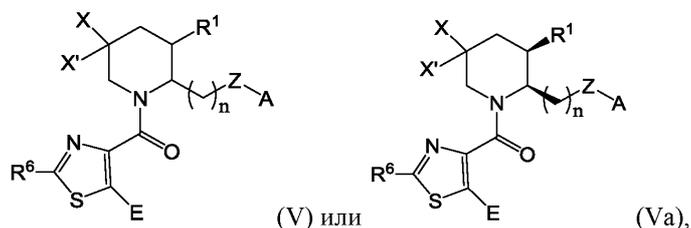
n равно 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил);

R^2 представляет собой H или алкил, такой как C_{1-4} алкил (например, метил);

R^6 представляет собой алкил, циклоалкил, галогено, -OH, алкокси, -CN, $-NR^oR^p$, $-N(R^o)C(O)$ алкил, $-N(R^o)CO_2$ алкил, $-N(R^o)SO_2$ алкил, $-C(O)$ алкил, $-CO_2H$, $-CO_2$ алкил, $-CONR^oR^p$, $-SO_2$ алкил или $-SO_2NR^oR^p$; где в каждом случае R^o и R^p независимо представляют собой H или алкил.

В определенных воплощениях соединение формулы (I) может быть представлено формулой (V) или (Va)



или его фармацевтически приемлемой солью;
 где X представляет собой галоген, такой как F;
 X' представляет собой H или галоген, такой как F;
 Z представляет собой NR² или O;

A представляет собой арил, ароил, гетероарил или гетероароил, где A возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; -NR^aR^b; групп -N(R^a)C(O)алкил; -N(R^a)CO₂алкил; -N(R^a)SO₂алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂ алкил; -CONR^aR^b; -SO₂ алкил; и -SO₂NR^aR^b; где в каждом случае R^a и R^b независимо представляют собой H или алкил;

E представляет собой арил или гетероарил, где E возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, -CHF₂ или -CF₃); циклоалкила; галогено, такого как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такого как метокси; -CN; -NR^cR^f; групп -N(R^c)C(O)алкил; -N(R^c)CO₂ алкил; -N(R^c)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂ алкил; -CONR^cR^f; -SO₂ алкил; и -SO₂NR^cR^f; где в каждом случае R^c и R^f независимо представляют собой H или алкил;

n равно 1, 2 или 3;

R¹ представляет собой алкил, такой как C₁₋₄алкил (например, метил);

R² представляет собой H или алкил, такой как C₁₋₄алкил (например, метил); и

R⁶ представляет собой алкил, циклоалкил, галогено, -OH, алкокси, -CN, -NR^oR^p, -N(R^o)C(O)алкил, -N(R^o)CO₂ алкил, -N(R^o)SO₂ алкил, -C(O)алкил, -CO₂H, -CO₂ алкил, -CONR^oR^p, -SO₂ алкил или -SO₂NR^oR^p; где в каждом случае R^o и R^p независимо представляют собой H или алкил.

В определенных воплощениях соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или их фармацевтически приемлемые соли также отличаются следующим.

В определенных воплощениях A представляет собой арил или гетероарил.

В определенных воплощениях n равно 1.

В определенных воплощениях X' представляет собой галоген, такой как F.

В определенных воплощениях Z представляет собой NR².

В определенных воплощениях R² представляет собой водород.

В определенных других воплощениях R² представляет собой метил.

В определенных воплощениях в каждом случае X представляет собой -F.

В определенных воплощениях R¹ представляет собой C₁₋₄алкил, такой как метил.

В определенных воплощениях A представляет собой возможно замещенный моноциклический или бициклический гетероарил. В определенных воплощениях A выбран из списка, состоящего из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила и бензоксазолила. В определенных воплощениях A представляет собой пиридинил. В определенных воплощениях A представляет собой пиримидинил. В определенных воплощениях A представляет собой пиазинил. В определенных воплощениях A представляет собой пиридазинил.

В определенных воплощениях A является незамещенным. В других воплощениях A возможно замещен одним или более алкилом, таким как этил, -CHF₂ или -CF₃; алкокси, таким как метокси; или галогено, таким как -Cl. В определенных воплощениях A возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, состоящего из -F, -Br, -Cl, -CHF₂, -CF₃, метила, этила и метокси. В других воплощениях A возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, состоящего из -F, -Br, -Cl, -CF₃, метила, этила и метокси.

В определенных воплощениях A является монозамещенным. В определенных воплощениях A замещен -CHF₂ или -CF₃, таким как -CF₃.

В определенных воплощениях B представляет собой возможно замещенный арил, такой как фенил.

В определенных воплощениях B представляет собой возможно замещенный моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. В определенных воплощениях B выбран из списка, состоящего из пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, триазолила, тиазолила, тиофенила, пиазолила и бензимидазолила, такого как пиридинил, тиофенил, оксазол, тиазол, пиазол, триазол или бензимидазол. В определенных воплощениях B представляет собой пиридинил. В определенных воплощениях B представляет собой тиофенил. В определенных воплощениях B представляет собой оксазол. В определенных воплощениях B представляет собой тиазол. В определенных воплощениях B представляет собой пиазол. В определенных воплощениях B представляет собой триазол. В определенных воплощениях B представляет собой бензимидазол.

В определенных воплощениях B возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как метил, этил, изопропил, -CHF₂, -CF₃ или -CH₂CF₃; галогено, такого как -F или -Cl; алкокси, такого как метокси; и -CN. В определенных воплощениях B возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, состоящего из -F, -Cl, -Br, -CN, метила, этила, изопропила, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, изопропокси и метокси. В других воплощениях B возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из

списка, состоящего из -F, -Cl, -Br, -CN, метила, этила, изопропила, -CF₃, -CH₂CF₃, изопропокси и метокси. В определенных воплощениях В возможно замещен одним или более алкилом, таким как метил.

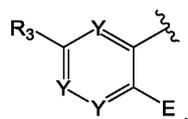
В определенных воплощениях В является монозамещенным. В определенных воплощениях В замещен алкилом, таким как метил. В определенных воплощениях Е представляет собой возможно замещенный фенил.

В определенных воплощениях Е представляет собой возможно замещенный моноциклический гетероарил, такой как триазолил, тетразолил, пиразолил, пиридилил, оксадиазолил, пиразинил, или пиримидинил. В определенных воплощениях Е представляет собой триазолил. В определенных воплощениях Е представляет собой тетразолил. В определенных воплощениях Е представляет собой пиразолил. В определенных воплощениях Е представляет собой пиридилил. В определенных воплощениях Е представляет собой оксадиазолил. В определенных воплощениях Е представляет собой пиразинил. В определенных воплощениях Е представляет собой пиримидинил.

В определенных воплощениях Е возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как метил, этил, -CHF₂ или -CF₃; например, метил, галогено, такого как -F, -Br или -Cl, например, -F или -Cl; и алкокси, такого как метокси. В других воплощениях Е возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, такого как метил, этил или -CF₃; например, метил, галогено, такого как -F, -Br или -Cl, например, -F или -Cl; и алкокси, такого как метокси. В других таких воплощениях Е возможно замещен одним или более заместителем, независимо выбранным из метила или -F.

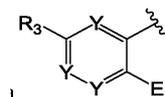
В определенных воплощениях Е является монозамещенным. В других воплощениях Е является незамещенным.

В определенных воплощениях фрагмент -В-Е в соединении формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III) или (IIIa) может быть представлен как

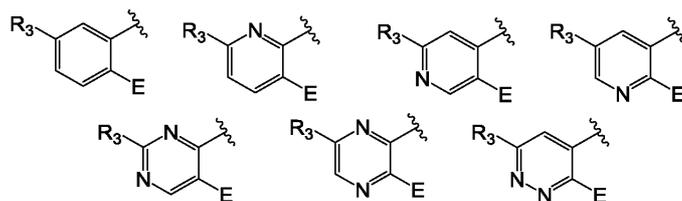


где Y, независимо в каждом случае, представляет собой CH или N; и R³ представляет собой алкил, такой как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, изопропил, -CH₂CF₃ или -CF₃); циклоалкил; галогено, такой как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такой как метокси или изопропокси (например, метокси); -CN; -NR^gR^h; -N(R^g)C(O)алкил; -N(R^g)CO₂алкил; -N(R^g)SO₂ алкил; -C(O)алкил; -CO₂H; -CO₂алкил; -CONR^gR^h; -SO₂ алкил; или -SO₂NR^gR^h; где в каждом случае каждый из R^g и R^h независимо представляет собой H или алкил.

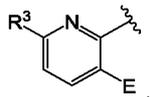
В определенных воплощениях структура



выбрана из следующей:

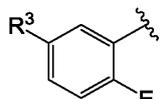


Например, в определенных воплощениях фрагмент -В-Е представляет собой



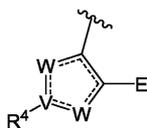
В определенных воплощениях R³ представляет собой алкил, такой как -CH₃ или -CF₃; или алкокси, такой как метокси.

В других воплощениях фрагмент -В-Е представляет собой



В определенных воплощениях R представляет собой галогено, такой как -F или -Cl; или алкил, такой как метил; или -CN.

В определенных воплощениях фрагмент -В-Е в соединении формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III) или (IIIa) образует гетероароматическую кольцевую структуру



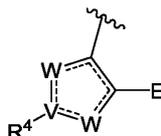
где: ----- независимо в каждом случае представляет собой одинарную или двойную связь;

W независимо в каждом случае, представляет собой N, S, O или CH;

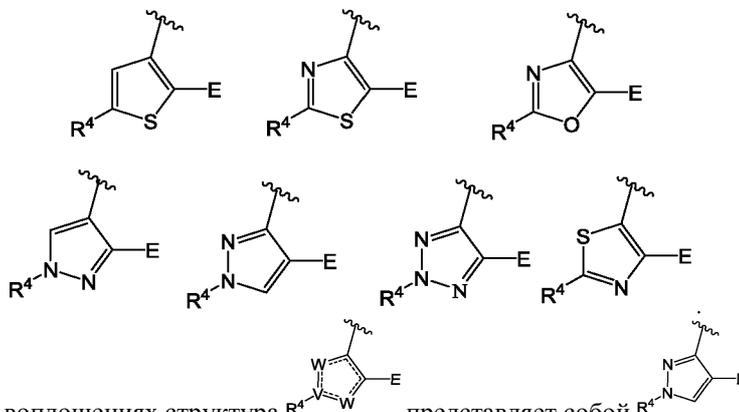
V представляет собой N или C; и

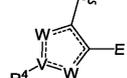
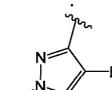
R⁴ представляет собой алкил, такой как C₁₋₄алкил (например, метил, этил, изопропил, -CH₂CF₃ или -CF₃); циклоалкил; галогено, такой как -F, -Cl или -Br (например, -F или -Cl); -OH; алкокси, такой как метокси или изопропокси (например, метокси); -CN; -NR¹R¹, -N(R¹)C(O)алкил, -N(R¹)CO₂ алкил, -N(R¹)SO₂ алкил, -C(O)алкил, -CO₂H, -CO₂ алкил, -CONR¹R¹, -SO₂ алкил или -SO₂NR¹R¹; где в каждом случае R¹ и R¹ независимо представляют собой H или алкил.

В определенных воплощениях структура



выбрана из следующих:



В определенных воплощениях структура  представляет собой .
В определенных воплощениях R⁴ представляет собой C₁₋₄алкил, такой как метил.

В определенных других воплощениях структура  представляет собой .

В определенных воплощениях R⁴ представляет собой C₁₋₄алкил, такой как метил.

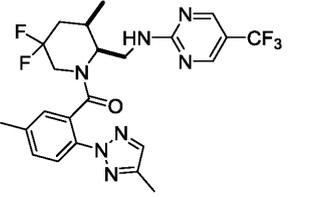
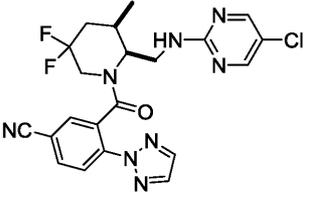
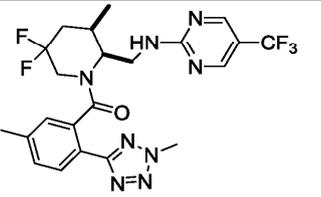
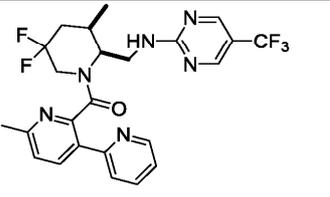
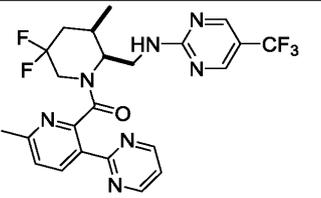
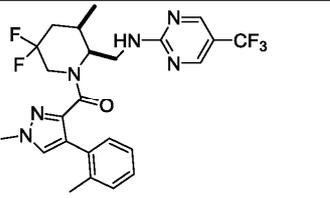
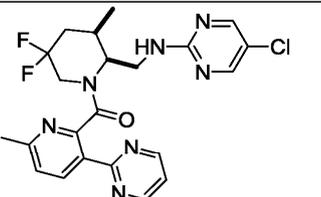
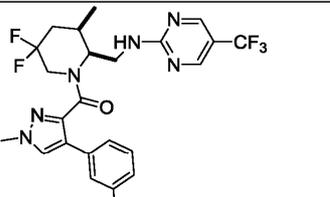
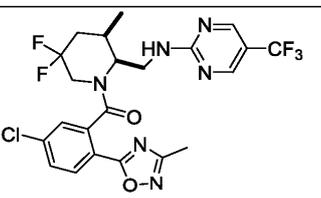
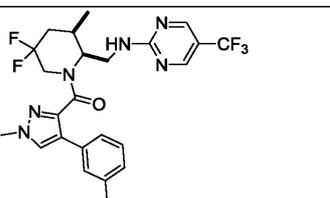
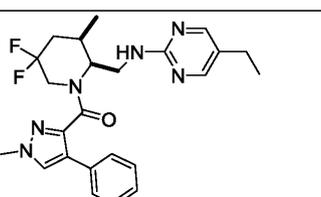
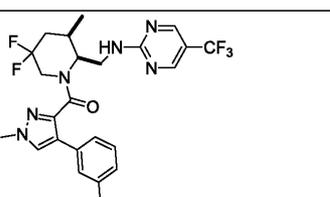
В определенных воплощениях Z представляет собой O. В других воплощениях Z представляет собой NR².

В определенных воплощениях n равно 1.

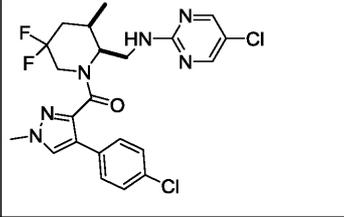
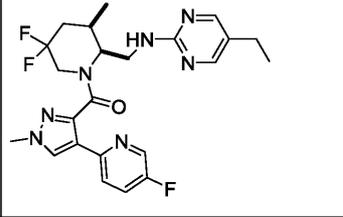
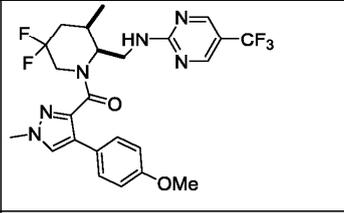
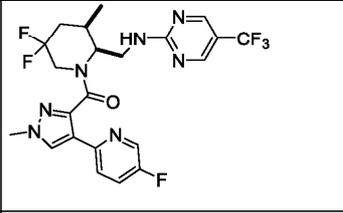
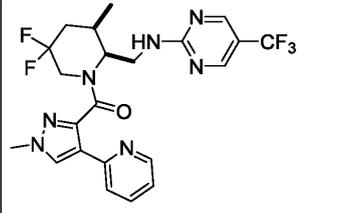
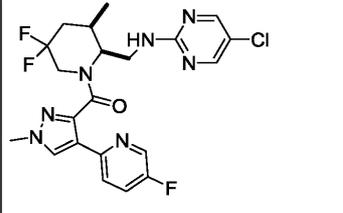
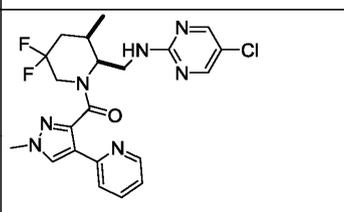
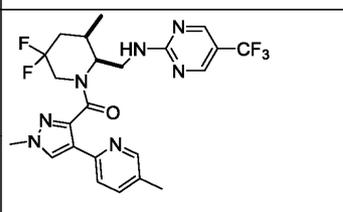
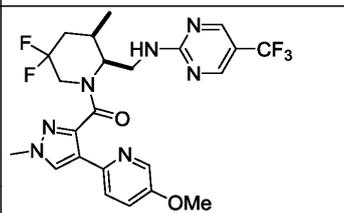
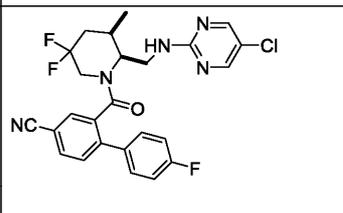
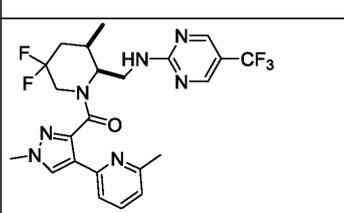
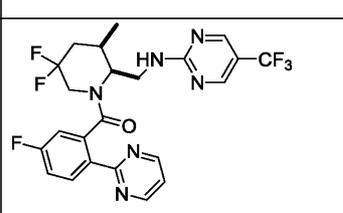
В определенных воплощениях соединение формулы (I) выбрано из соединений, указанных в табл.1, и их фармацевтически приемлемых солей.

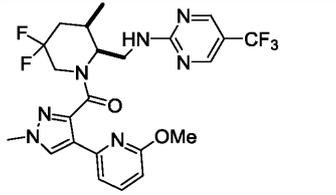
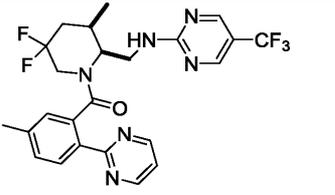
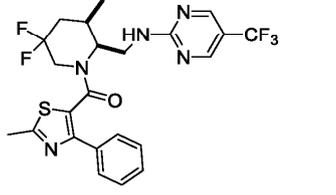
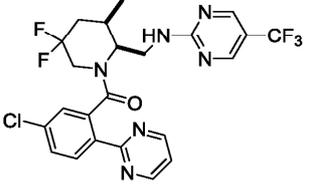
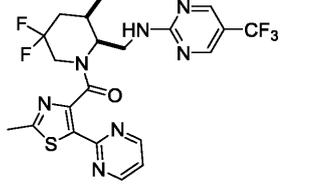
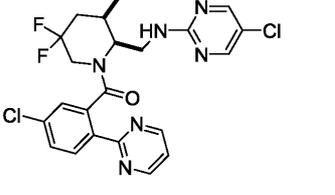
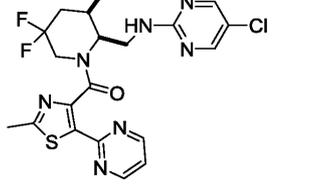
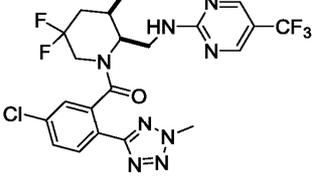
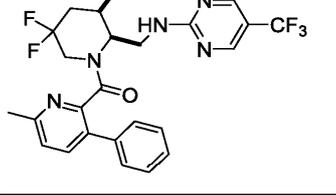
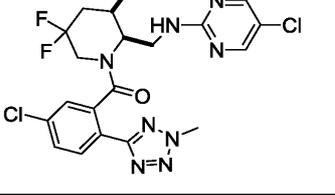
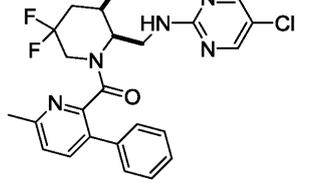
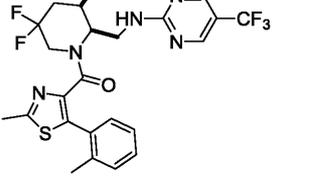
Таблица 1. Галоген-замещенные производные пиперидина
в качестве антагонистов орксина

| № соединения | Соединение | № соединения | Соединение |
|--------------|------------|--------------|------------|
| 1 | | 9 | |
| 2 | | 10 | |
| 3 | | 11 | |
| 4 | | 12 | |
| 5 | | 13 | |
| 6 | | 14 | |

| | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 |  | 15 |  |
| 8 |  | 16 |  |
| 17 |  | 24 |  |
| 18 |  | 25 |  |
| 19 |  | 26 |  |
| 20 |  | 27 |  |

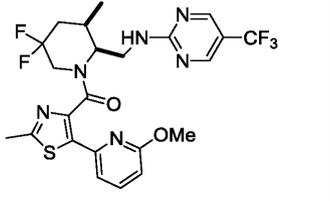
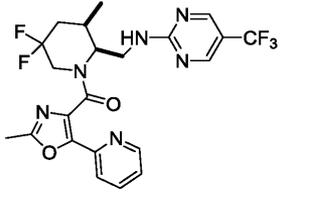
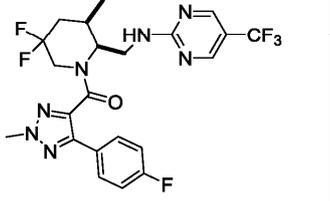
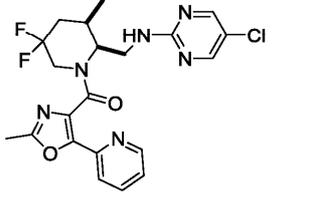
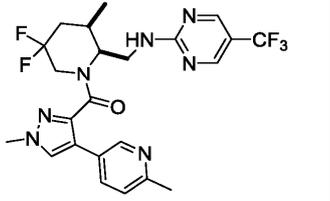
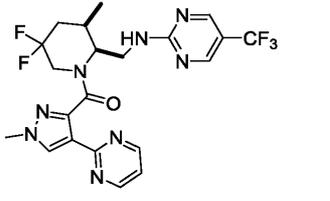
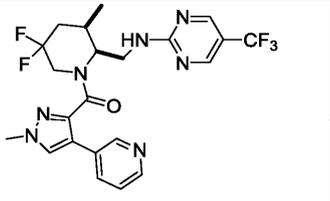
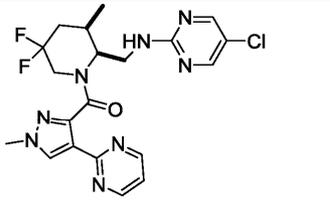
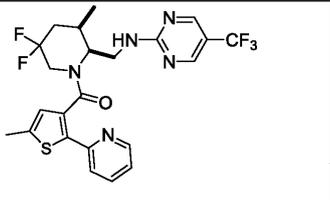
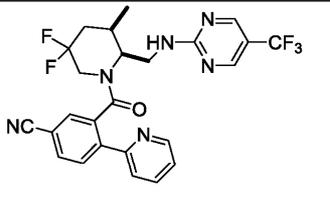
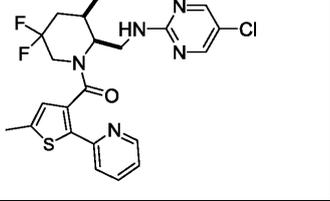
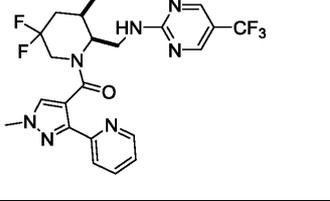
| | | | |
|----|--|----|--|
| 21 | | 28 | |
| 22 | | 29 | |
| 23 | | 30 | |
| 31 | | 38 | |
| 32 | | 39 | |
| 33 | | 40 | |

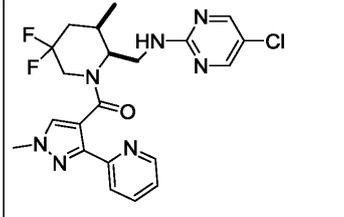
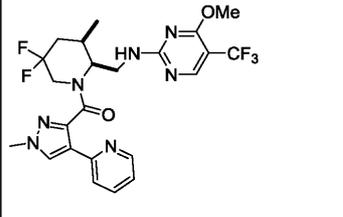
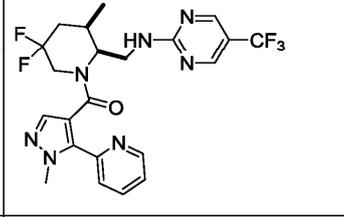
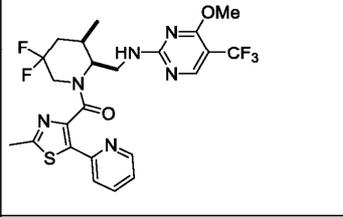
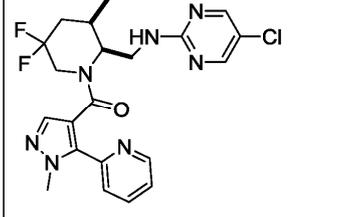
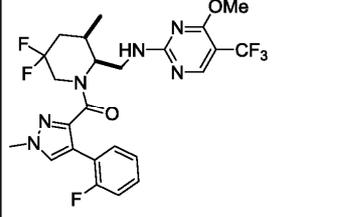
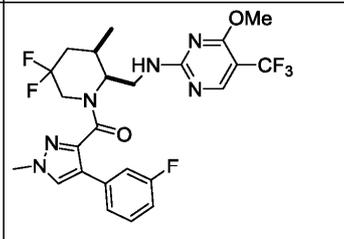
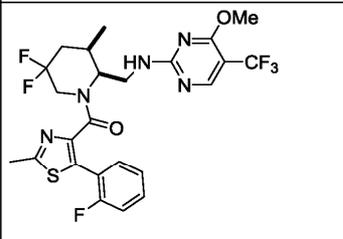
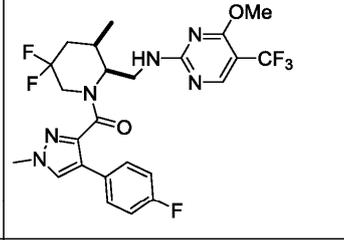
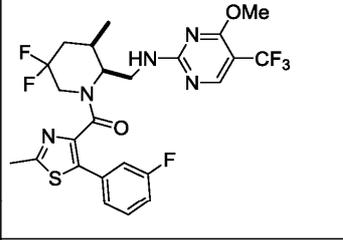
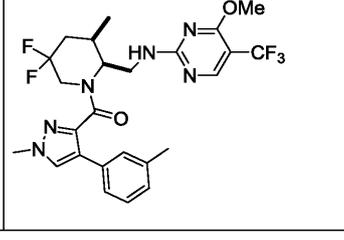
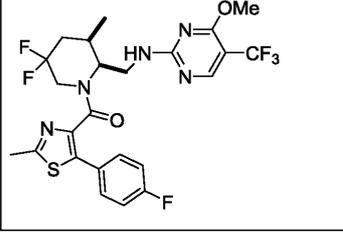
| | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 34 |  | 41 |  |
| 35 |  | 42 |  |
| 36 |  | 43 |  |
| 37 |  | 44 |  |
| 45 |  | 53 |  |
| 46 |  | 54 |  |

| | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 47 |  | 55 |  |
| 48 |  | 56 |  |
| 49 |  | 57 |  |
| 50 |  | 58 |  |
| 51 |  | 59 |  |
| 52 |  | 60 |  |

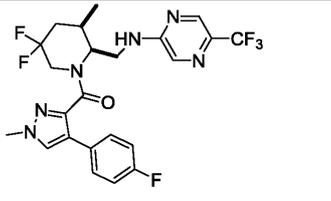
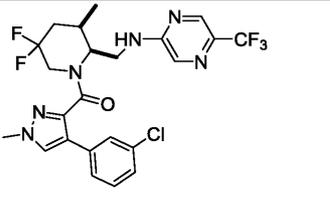
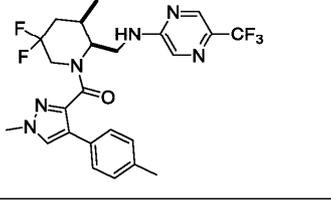
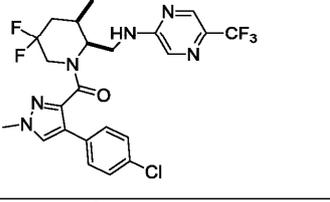
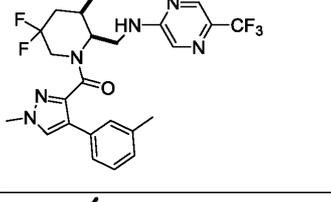
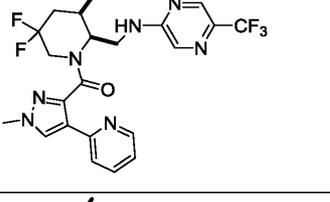
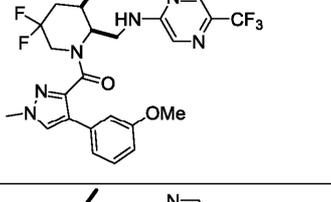
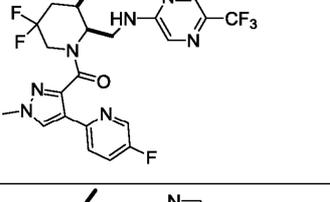
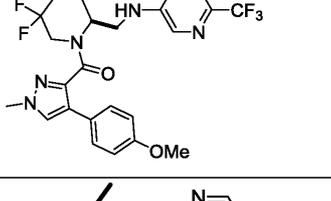
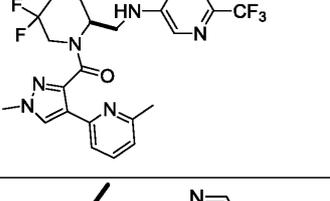
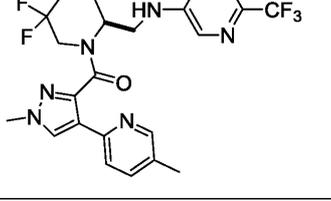
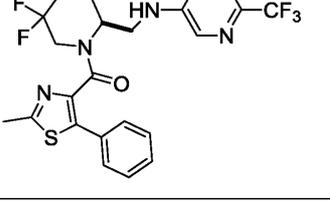
| | | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 61 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem> | 68 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)F</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem> |
| 62 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem> | 69 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)F</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem> |
| 63 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem> | 70 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=NC=C3</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem> |
| 64 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem> | 71 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=NC=C3</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem> |
| 65 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=CC=C3</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem> | 72 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)F</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem> |
| 66 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)F</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem> | 73 | <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)F</chem> <chem>CN(C1CC(F)(F)CC1)C(=O)N2C=NC(C=C2)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem> |

| | | | |
|----|--|----|--|
| 67 | | 74 | |
| 75 | | 82 | |
| 76 | | 83 | |
| 77 | | 84 | |
| 78 | | 85 | |
| 79 | | 86 | |

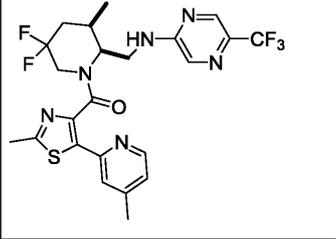
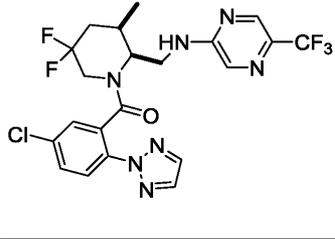
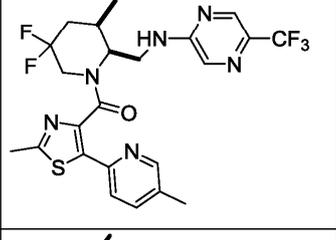
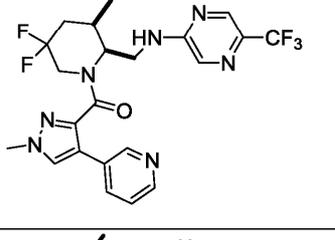
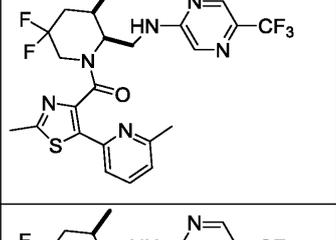
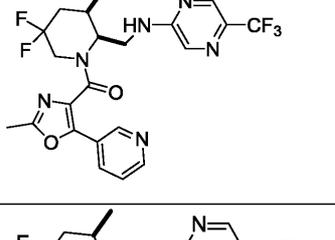
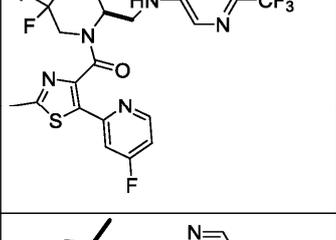
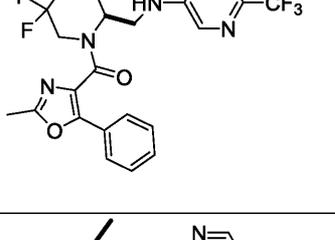
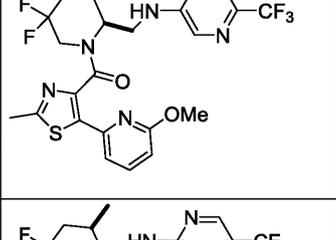
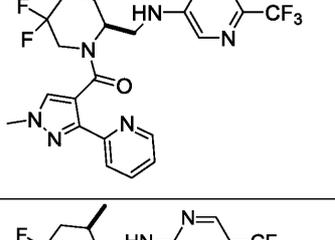
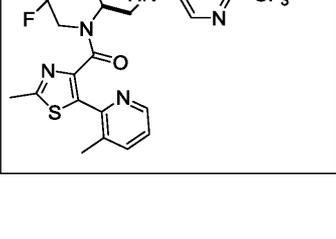
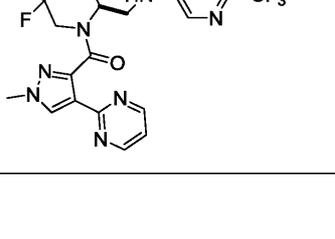
| | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 80 |  | 87 |  |
| 81 |  | 88 |  |
| 89 |  | 97 |  |
| 90 |  | 98 |  |
| 91 |  | 99 |  |
| 92 |  | 93 |  |

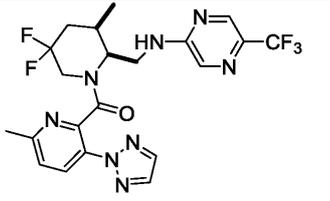
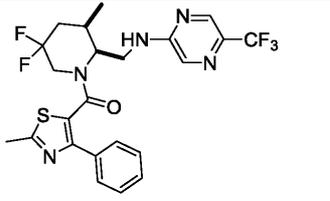
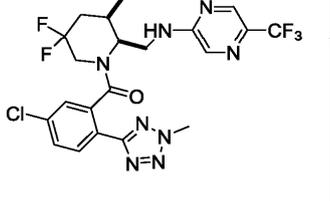
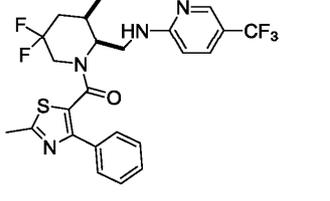
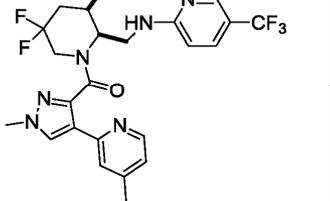
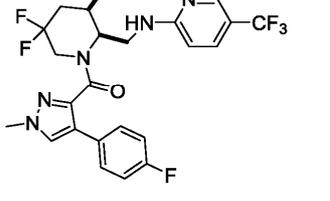
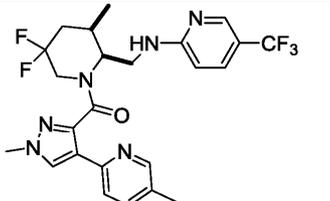
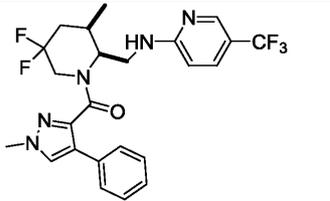
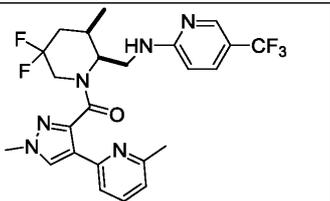
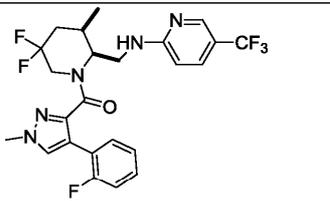
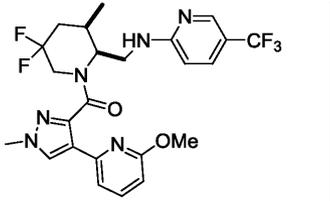
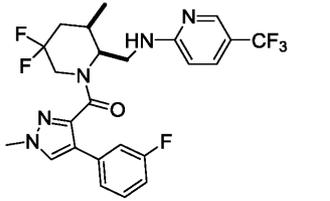
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 94 |  | 102 |  |
| 95 |  | 103 |  |
| 96 |  | 104 |  |
| 105 |  | 112 |  |
| 106 |  | 113 |  |
| 107 |  | 114 |  |

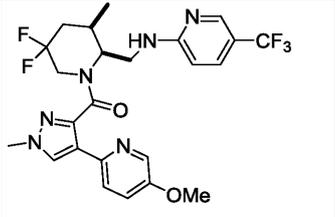
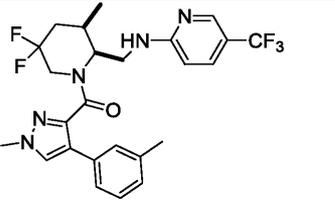
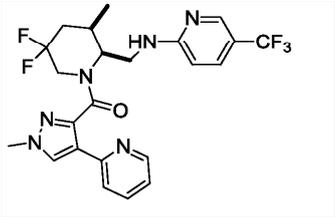
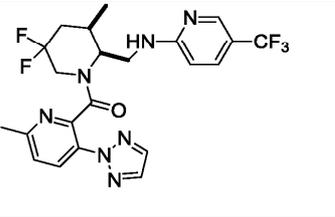
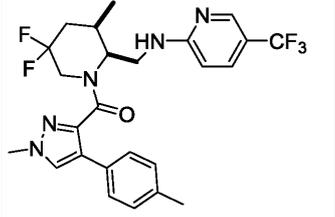
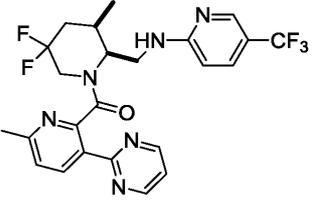
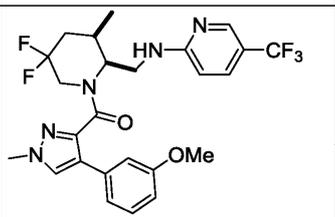
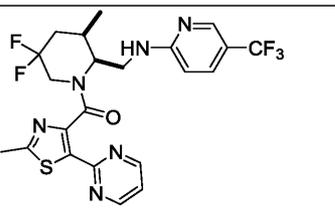
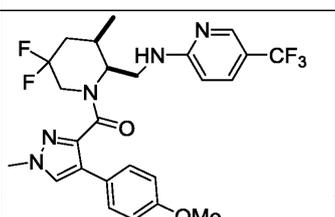
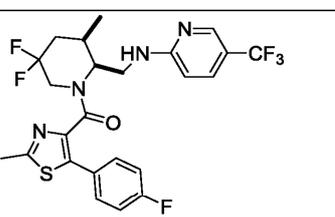
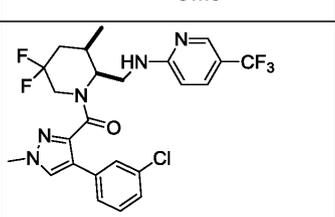
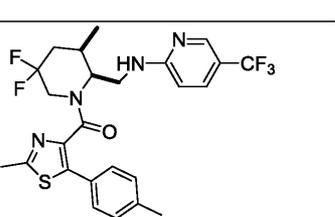
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 108 | | 115 | |
| 109 | | 116 | |
| 110 | | 117 | |
| 111 | | 118 | |
| 119 | | 126 | |
| 120 | | 127 | |

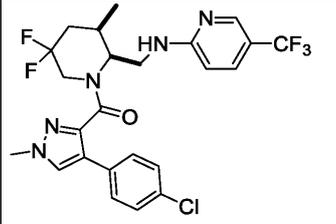
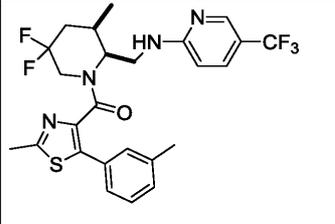
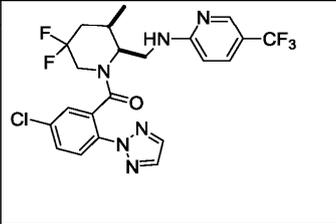
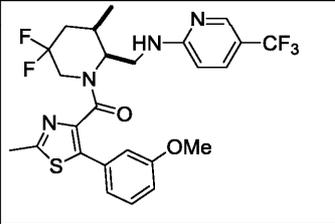
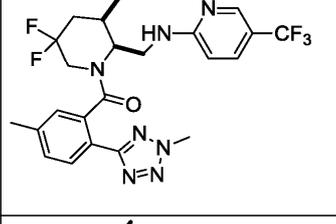
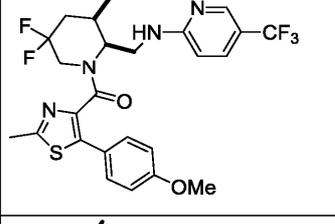
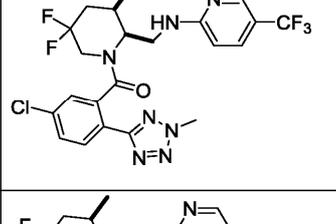
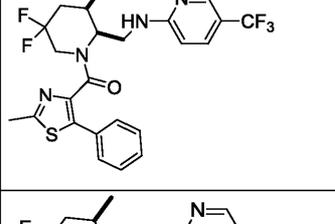
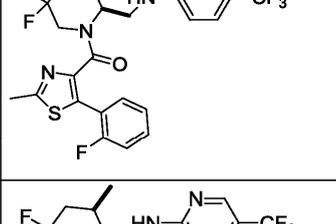
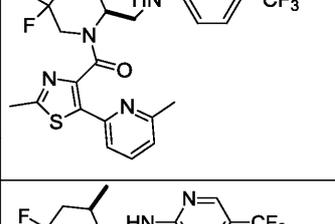
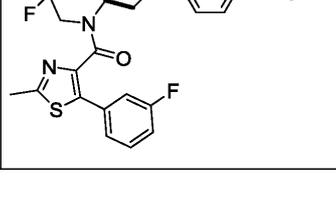
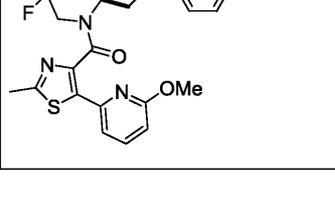
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 121 |  | 128 |  |
| 122 |  | 129 |  |
| 123 |  | 130 |  |
| 124 |  | 131 |  |
| 125 |  | 132 |  |
| 133 |  | 140 |  |

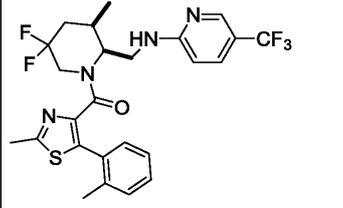
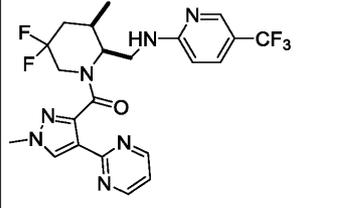
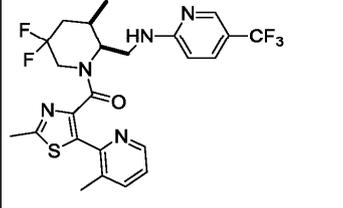
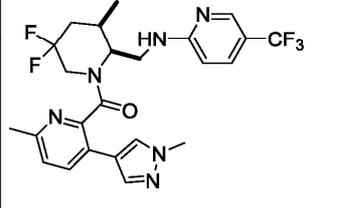
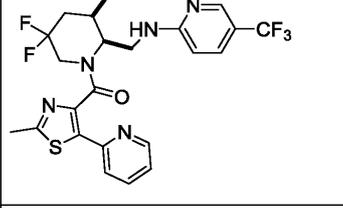
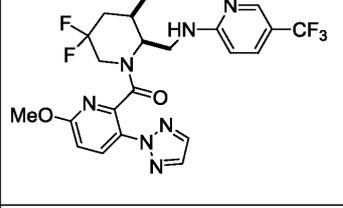
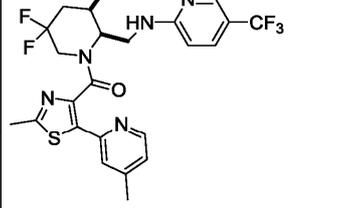
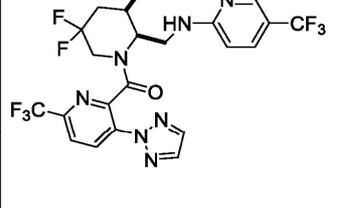
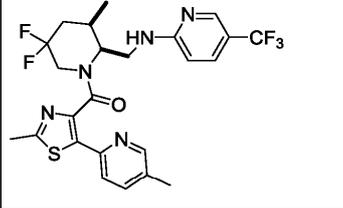
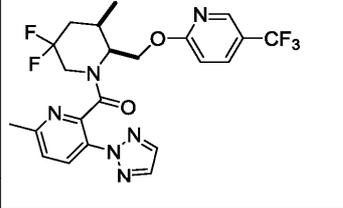
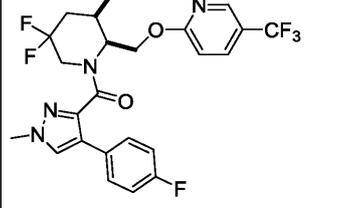
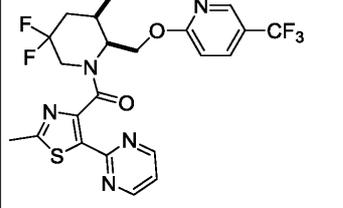
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 134 | | 141 | |
| 135 | | 142 | |
| 136 | | 143 | |
| 137 | | 144 | |
| 138 | | 145 | |
| 139 | | 146 | |

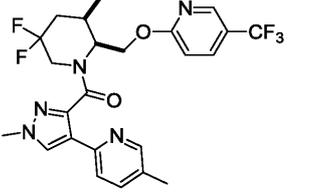
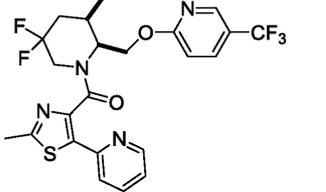
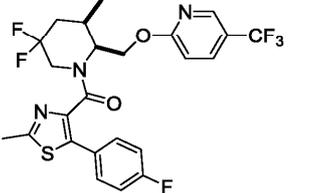
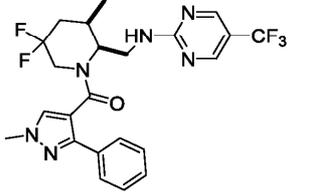
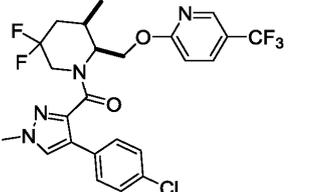
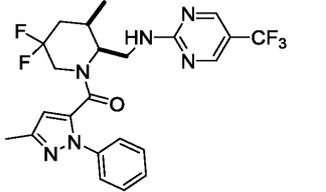
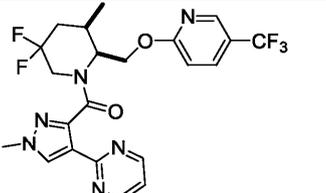
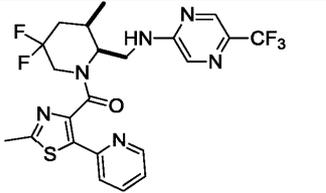
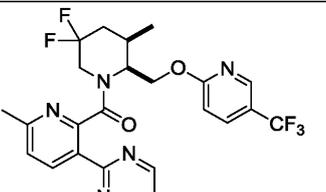
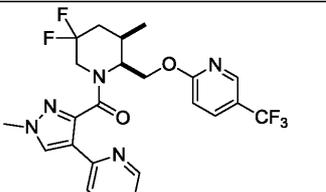
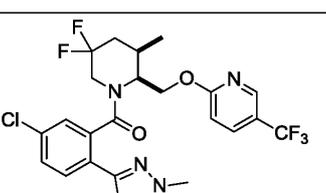
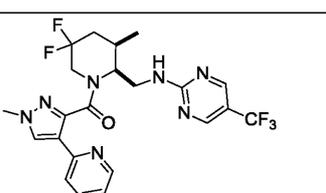
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 147 |  | 154 |  |
| 148 |  | 155 |  |
| 149 |  | 156 |  |
| 150 |  | 157 |  |
| 151 |  | 158 |  |
| 152 |  | 159 |  |

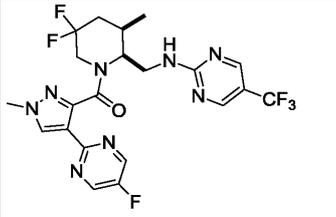
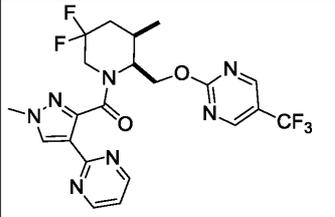
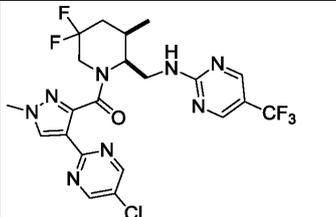
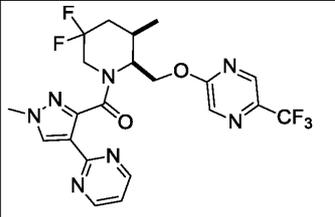
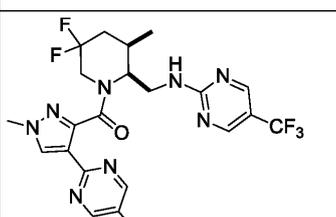
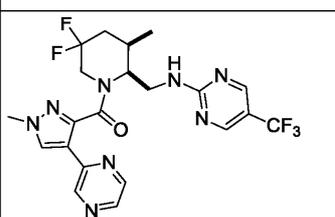
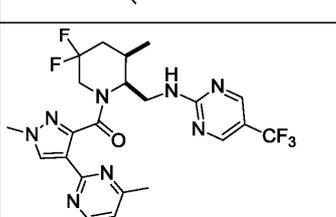
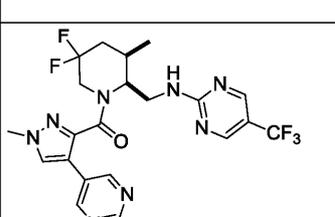
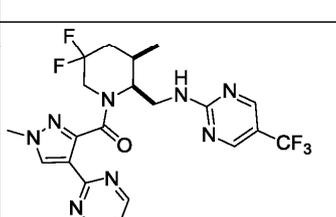
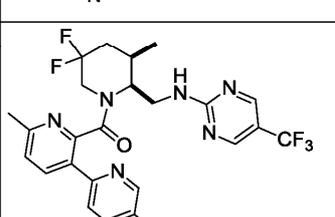
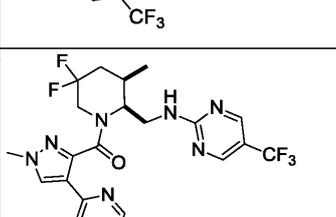
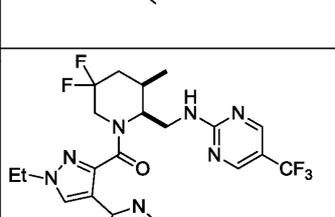
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 153 |  | 160 |  |
| 161 |  | 168 |  |
| 162 |  | 169 |  |
| 163 |  | 170 |  |
| 164 |  | 171 |  |
| 165 |  | 172 |  |

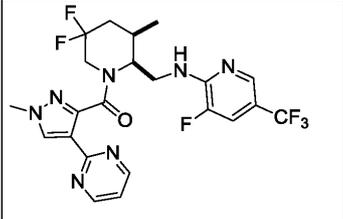
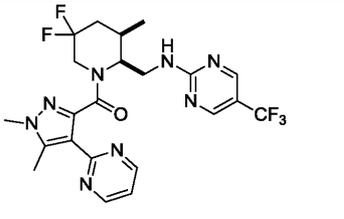
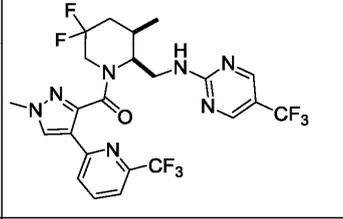
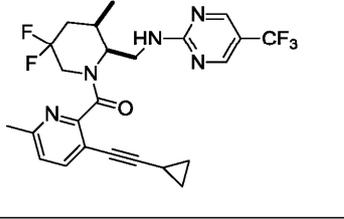
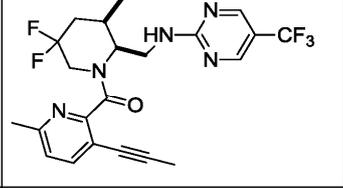
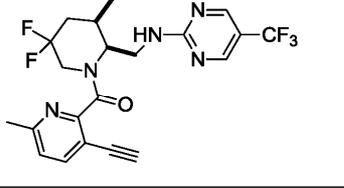
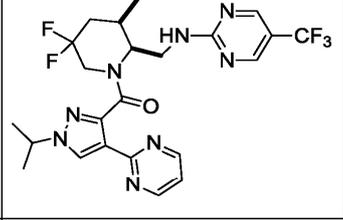
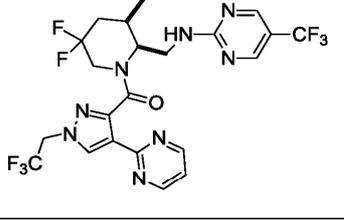
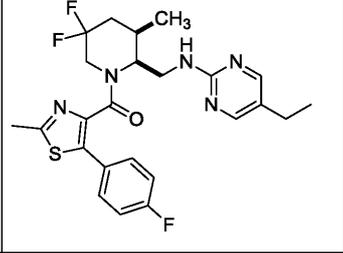
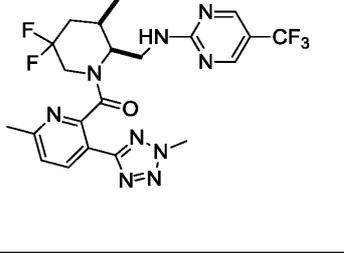
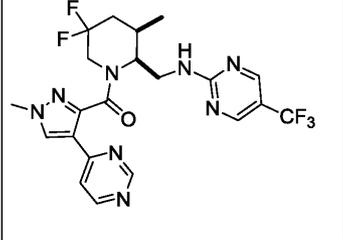
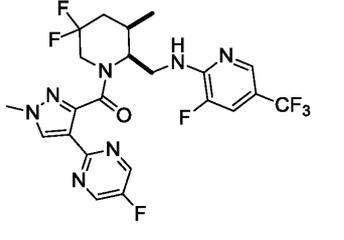
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 166 |  | 173 |  |
| 167 |  | 174 |  |
| 175 |  | 183 |  |
| 176 |  | 184 |  |
| 177 |  | 185 |  |
| 178 |  | 186 |  |

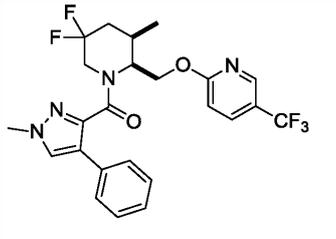
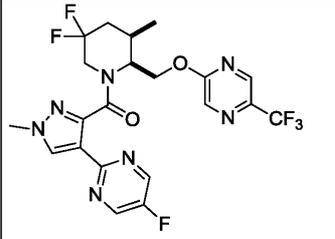
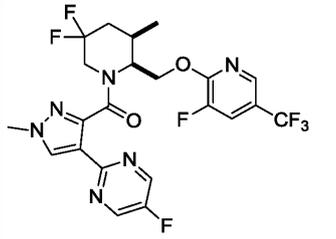
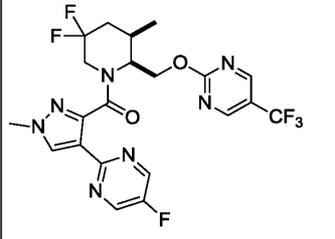
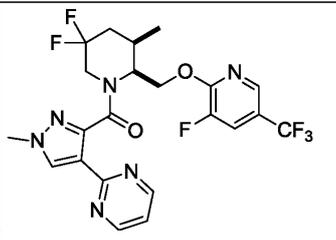
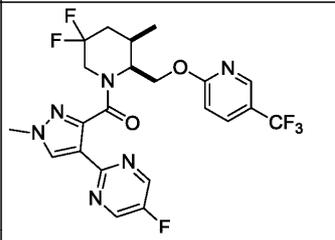
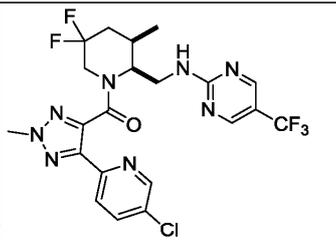
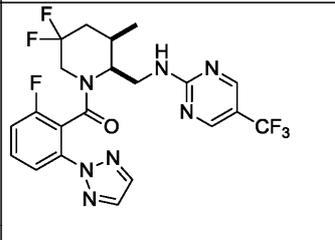
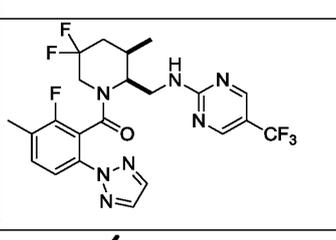
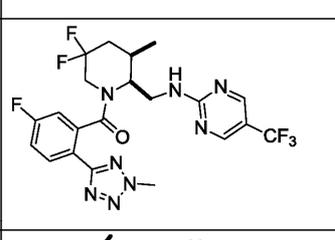
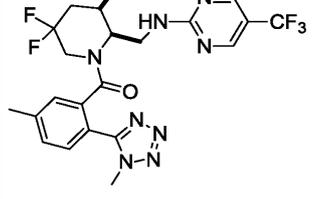
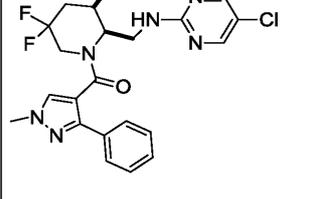
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 179 |  | 187 |  |
| 180 |  | 188 |  |
| 181 |  | 189 |  |
| 182 |  | 190 |  |
| 191 |  | 198 |  |
| 192 |  | 199 |  |

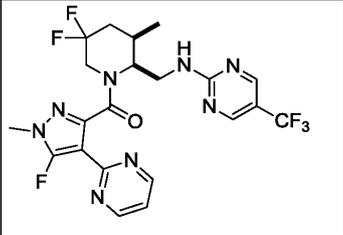
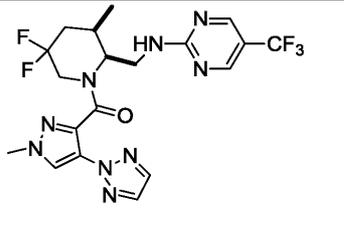
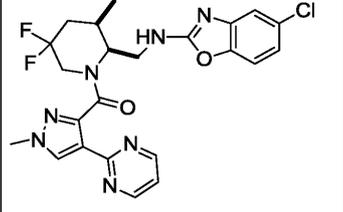
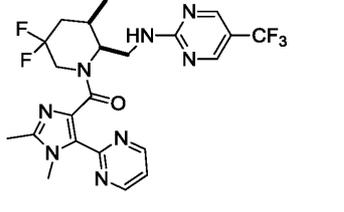
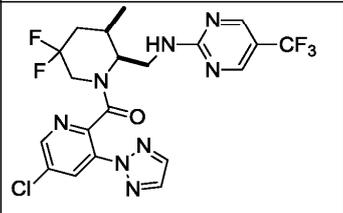
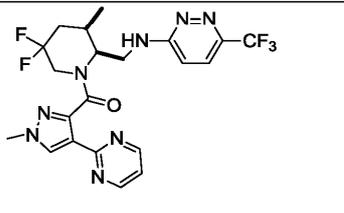
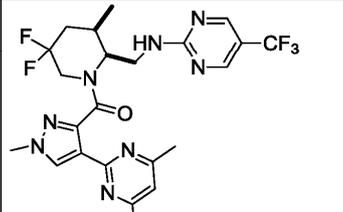
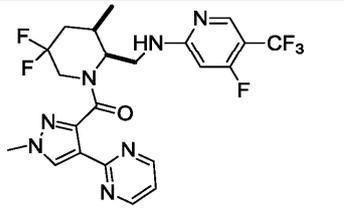
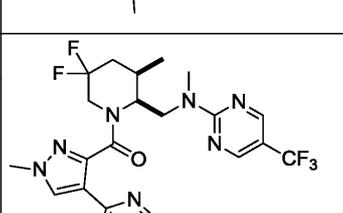
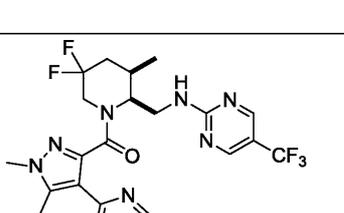
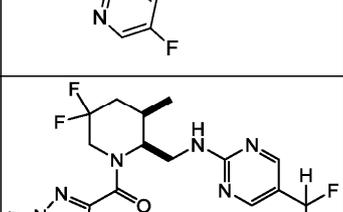
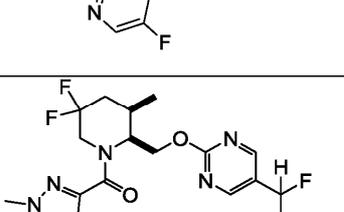
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 193 |  | 200 |  |
| 194 |  | 201 |  |
| 195 |  | 202 |  |
| 196 |  | 203 |  |
| 197 |  | 204 |  |
| 205 |  | 213 |  |

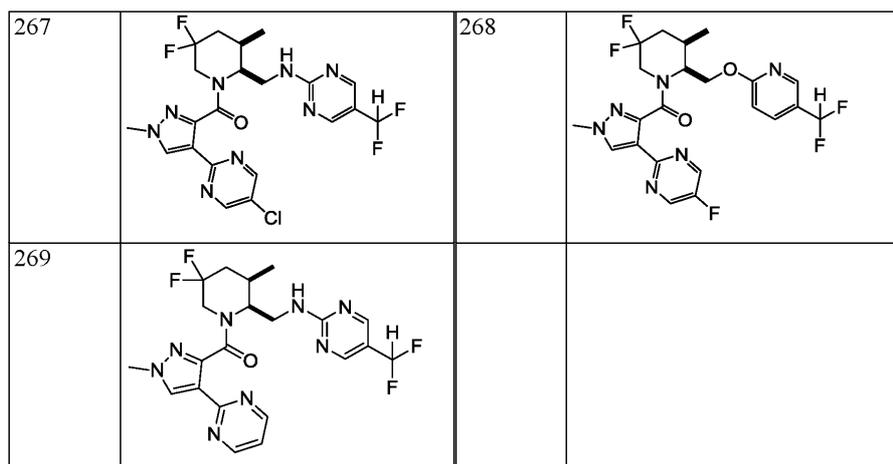
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 206 |  | 214 |  |
| 207 |  | 209 |  |
| 208 |  | 210 |  |
| 212 |  | 211 |  |
| 215 |  | 220 |  |
| 216 |  | 221 |  |

| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 217 |  | 222 |  |
| 218 |  | 223 |  |
| 219 |  | 224 |  |
| 225 |  | 230 |  |
| 226 |  | 231 |  |
| 227 |  | 232 |  |

| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 228 |  | 233 |  |
| 229 |  | 234 |  |
| 235 |  | 236 |  |
| 237 |  | 238 |  |
| 239 |  | 240 |  |
| 241 |  | 242 |  |

| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 243 |  | 244 |  |
| 245 |  | 246 |  |
| 247 |  | 248 |  |
| 249 |  | 250 |  |
| 251 |  | 252 |  |
| 253 |  | 254 |  |

| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 255 |  | 256 |  |
| 257 |  | 258 |  |
| 259 |  | 260 |  |
| 261 |  | 262 |  |
| 263 |  | 264 |  |
| 265 |  | 266 |  |



В определенных воплощениях данная заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей (а) соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль; и (б) фармацевтически приемлемый эксципиент.

В определенных воплощениях данная заявка относится к соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или к его фармацевтически приемлемой соли, или к фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанного, для применения в качестве лекарственного средства.

В определенных воплощениях данное изобретение относится к способу лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью орексинового рецептора, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающему введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно формуле (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленного.

В определенных воплощениях данная заявка относится к способу лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающему введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно формуле (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленного. В определенных воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние, опосредованное активностью орексинового рецептора, представляет собой расстройство пищевого поведения, ожирение, алкоголизм или алкогольное расстройство, злоупотребление или зависимость от лекарственных средств, расстройство сна, когнитивную дисфункцию при психиатрическом или неврологическом расстройстве, депрессию, тревожность, паническое расстройство, шизофрению, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорею Хантингтона, головную боль, мигрень, боль, желудочно-кишечные заболевания, эпилепсию, воспаления, иммунные заболевания, язвы, синдром раздраженного кишечника, диарею, гастроэзофагеальный рефлюкс, эндокринные заболевания, рак, гипертензию, расстройство поведения, расстройство настроения, маниакальную депрессию, деменцию, сексуальное расстройство, психосексуальное расстройство и заболевание почек. В определенных воплощениях злоупотребление или зависимость от лекарственных средств выбрано из злоупотребления или зависимости от кокаина, опиатов, амфетаминов, этанола, каннабиса/марихуаны или никотина.

В определенных воплощениях данная заявка относится к применению соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции любого из вышеперечисленного, в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний, расстройств и медицинских состояний, регулируемых активностью орексинового рецептора, и к применению таких соединений для лечения таких заболеваний и медицинских состояний.

В определенных воплощениях данная заявка относится к применению соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из вышеперечисленного, в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний, расстройств и медицинских состояний, и к применению таких соединений для лечения таких заболеваний, расстройств и медицинских состояний. В определенных воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой расстройство пищевого поведения, ожирение, алкоголизм или алкогольное расстройство, злоупотребление или зависимость от лекарственных средств, расстройство сна, когнитивную дисфункцию при психиатрическом или неврологическом расстройстве, депрессию, тревожность, паническое расстройство, шизофрению, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорею Хантингтона, головную боль, мигрень, боль, желудочно-кишечные

заболевания, эпилепсию, воспаления, иммунные заболевания, язвы, синдром раздраженного кишечника, диарею, гастроэзофагеальный рефлюкс, эндокринные заболевания, рак, гипертензию, расстройство поведения, расстройство настроения, маниакальную депрессию, деменцию, сексуальное расстройство, психосексуальное расстройство и заболевание почек. В определенных воплощениях злоупотребление или зависимость от лекарственных средств выбрано из злоупотребления или зависимости от кокаина, опиатов, амфетаминов, этанола, каннабиса/марихуаны или никотина. В определенных воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из злоупотребления или зависимости от лекарственных средств, расстройства сна, когнитивной дисфункции при психиатрическом или неврологическом расстройстве, депрессии, тревожности, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, сезонного аффективного расстройства, шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, хореи Хантингтона, боли, расстройства поведения, расстройства настроения и маниакальной депрессии, деменции, сексуального расстройства, психосексуального расстройства. В определенных воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из расстройства пищевого поведения, ожирения, алкоголизма или алкогольного расстройства, головной боли, мигрени, желудочно-кишечных заболеваний, воспалений, иммунных заболеваний, язв, синдрома раздраженного кишечника, диареи, гастроэзофагеального рефлюкса, эндокринных заболеваний, рака, гипертензии и заболевания почек.

Как обсуждается выше, в данной области техники существует потребность в соединениях с более благоприятной метаболической стабильностью и временами полувыведения. В определенных воплощениях этой заявке предложены соединения, которые, как обнаружено, обладают такими преимуществами.

В определенных воплощениях данная заявка относится к способу модулирования активности орексинового рецептора OX₁, OX₂, или обоих из них, включающему приведение в контакт клетки, содержащей орексиновый рецептор, с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции любого из вышеперечисленного. В определенных воплощениях приведение в контакт осуществляется *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

В определенных воплощениях данная заявка относится к способу лечения заболевания или расстройства у субъекта (например, пациента), нуждающегося в этом, включающему введение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции любого из вышеперечисленного, где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из расстройства пищевого поведения, ожирения, алкоголизма или алкогольного расстройства, злоупотребления или зависимости от лекарственных средств, расстройства сна, когнитивной дисфункции при психиатрическом или неврологическом расстройстве, депрессии, тревожности, панического расстройства, шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, хореи Хантингтона, головной боли, мигрени, боли, желудочно-кишечных заболеваний, эпилепсии, воспалений, иммунных заболеваний, язв, синдрома раздраженного кишечника, диареи, гастроэзофагеального рефлюкса, эндокринных заболеваний, рака, гипертензии, расстройства поведения, расстройства настроения, маниакальной депрессии, деменции, сексуального расстройства, психосексуального расстройства и заболевания почек. В определенных воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из злоупотребления или зависимости от лекарственных средств, расстройства сна, когнитивной дисфункции при психиатрическом или неврологическом расстройстве, депрессии, тревожности, панического расстройства, пост-травматического стрессового расстройства, сезонного аффективного расстройства, шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, хореи Хантингтона, боли, расстройства поведения, расстройства настроения и маниакальной депрессии, деменции, сексуального расстройства, психосексуального расстройства. В определенных воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из расстройства пищевого поведения, ожирения, алкоголизма или алкогольного расстройства, головной боли, мигрени, желудочно-кишечных заболеваний, воспалений, иммунных заболеваний, язв, синдрома раздраженного кишечника, диареи, гастроэзофагеального рефлюкса, эндокринных заболеваний, рака, гипертензии и заболевания почек.

В определенных воплощениях заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из злоупотребления или зависимости от лекарственных средств, панического расстройства, тревожности, посттравматического стрессового расстройства, боли, депрессии, сезонного аффективного расстройства, расстройства пищевого поведения и гипертензии. В определенных воплощениях злоупотребление или зависимость от лекарственных средств может включать злоупотребление или зависимость от кокаина, опиатов, амфетаминов, этанола, каннабиса/марихуаны или никотина.

Специалистам в данной области будет понятно, что типы, перечисленные или проиллюстрированные в данной заявке, не являются исчерпывающими, и что также могут быть выбраны дополнительные типы в объеме этих определенных терминов.

В заявку также включены фармацевтически приемлемые пролекарства, соли, сольваты, такие как гидраты, соединений, представленной формулой (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), предпочтительно соединений, описанных выше, и конкретных соединений, проиллюстрированных

в данной заявке, и фармацевтические композиции, содержащие такие пролекарства, соли или сольваты, такие как гидраты, и способы применения таких солей или гидратов.

Настоящая заявка также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений, описанных в данной заявке, и к применению таких метаболитов в способах по изобретению.

Определения

Определения, приведенные в данной заявке, предназначены пояснять термины, использованные в этой заявке.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данной заявке, имеют значение, которое как правило понимается обычным специалистом в области, к которой относится изобретение. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, ссылки на которые приведены в данной заявке, включены посредством ссылки в своей полноте для раскрытия и описания способов и/или веществ, в связи с которыми эти публикации процитированы. Если определение, приведенное в этом разделе, является противоположным или иным образом не соответствует определению, приведенному в патенте, заявке или другой публикации, которая включена в данную заявку посредством ссылки, определение, приведенное в этом разделе, преобладает над определением, включенным в данную заявку посредством ссылки. Хотя любые способы и вещества, сходные или эквивалентные способам и веществам, описанным в данной заявке, также могут быть использованы при практическом применении или тестировании воплощений настоящей заявки, далее описаны предпочтительные способы и вещества.

Для обеспечения более сжатого описания некоторые из количественных выражений, приведенных в данной заявке, не определены термином "примерно." Следует понимать, что вне зависимости от того, используется ли термин "примерно" недвусмысленным образом или нет, каждое количество, приведенное в данной заявке, предназначено относиться к собственно данному значению, и оно также предназначено относиться к аппроксимации такого данного значения, которое разумным образом выводится на основе обычной экспертизы в данной области, включая эквиваленты и аппроксимации вследствие условий эксперимента и/или измерения для такого данного значения. Всякий раз, когда выход приведен как процентное отношение, такой выход относится к массе сущности, для которой приведен выход, по отношению к максимальному количеству этой сущности, которое могло быть получено в конкретных стехиометрических условиях. Концентрации, которые приведены как процентные отношения, относятся к массовым соотношениям, если не указано иное.

За исключением случая, когда указано иное, способы и методики по настоящим воплощениям обычно осуществляют согласно традиционным способам, хорошо известным в области техники, и как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые приведены и обсуждаются в настоящем описании изобретения. См., например, Loudon, *Organic Chemistry, Fourth Edition*, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition*, Wiley-Interscience, 2001.

Номенклатура, использованная в данной заявке для наименования соединений, о которых идет речь, проиллюстрирована в примерах в данной заявке. Эта номенклатура, как правило, получена с использованием доступного в продаже программного обеспечения ChemBioDraw Ultra (Cambridgesoft/Perkin Elmer), версия 12.0.

Следует понимать, что настоящее описание не ограничено конкретными описанными воплощениями, так как они, разумеется, могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, использованная в данной заявке, использована исключительно для цели описания конкретных воплощений и не предназначена быть ограничивающей, так как объем настоящей заявки будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

Следует понимать, что определенные признаки заявки, которые для ясности описаны в контексте отдельных воплощений, также могут быть представлены в комбинации в едином воплощении. Наоборот, различные признаки заявки, которые для краткости описаны в контексте единого воплощения, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей субкомбинации. Все комбинации воплощений, относящихся к химическим группам, представленным переменными, специально охвачены настоящей заявкой и раскрыты в данной заявке, как если бы все без исключения комбинации были индивидуально и исчерпывающе изложены, до такой степени, что такие комбинации охватывают соединения, которые являются стабильными соединениями (т.е. соединениями, которые могут быть выделены, охарактеризованы и протестированы на биологическую активность). Кроме того, все субкомбинации химических групп, перечисленные в воплощениях, описывающих такие переменные, также специфически охвачены настоящей заявкой и раскрыты в ней, как если бы все без исключения такие субкомбинации химических групп были раскрыты в ней индивидуально и исчерпывающе.

Любая формула, изображенная в данной заявке, предназначена представлять соединение этой структурной формулы, а также определенные вариации или формы. Например, формула, приведенная в данной заявке, предназначена включать рацемическую форму или один или более энантиомеров, диастереомеров, или геометрических изомеров, или таутомерных форм или их смесь. Кроме того, любая формула, приведенная в данной заявке, также относится к сольвату, такому как гидрат, сольват или полиморф такого соединения или к их смеси. Любая формула, приведенная в данной заявке, относится к

аморфной и/или кристаллической физической форме соединения. Соединения, описанные в данной заявке, могут быть аналитически чистыми, или могут представлять собой смесь, в которой соединение составляет по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 98% от массы смеси.

Кроме того, там где свойства или аспекты воплощений данной заявки описаны в терминах групп Маркуша, специалистам в данной области будет понятно, что воплощения, описанные в данной заявке, описаны таким образом в терминах любого индивидуального члена или подгруппы членов группы Маркуша. Например, если X описан как выбранный из группы, состоящей из брома, хлора и йода, полностью описаны пункты формулы изобретения, в которых X представляет собой бром, и пункты формулы изобретения, в которых X представляют собой бром и хлор.

Термин "здесь" относится ко всей заявке.

Как использовано в данной заявке, формы единственного числа включают множественные определяемые объекты, если в контексте явно не сказано об обратном. Также следует отметить, что пункты формулы изобретения могут быть составлены для исключения любого дополнительного элемента. В этой связи это утверждение предназначено служить в качестве предшествующего основания для использования такой эксклюзивной терминологии, как "исключительно", "только" и тому подобное в связи с перечислением элементов пунктов формулы изобретения и использованием "отрицательного" ограничения.

Как использовано в данной заявке, термины "включающий" и "содержащий" используют в их открытом неограничивающем смысле.

Как использовано в данной заявке, "субъект" (как в "субъекте лечения") относится и к млекопитающим, и к немлекопитающим. Млекопитающие включают, например, людей; нечеловекообразных приматов, например, высших обезьян и низших обезьян; и неprimатов, например, мышей, крыс, кроликов, собак, кошек, крупный рогатый скот, лошадей, овец и коз. Немлекопитающие включают, например, червей, рыб и птиц. В некоторых воплощениях субъект представляет собой человека.

"По существу" в качестве термина, использованного в этой заявке, относится к состоянию объекта "полностью" или "практически полностью"; например, композиция, которая "по существу не содержит" компонента, либо не содержит компонента, либо содержит такое следовое количество, присутствие которого не влияет на любое релевантное функциональное свойство композиции, или если соединение является "по существу чистым", в нем находятся лишь пренебрежимо малые следы примесей.

Термин "ацил" используется в области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилC(O)-, предпочтительно, алкилC(O)-.

Термин "ациламино" используется в области техники и относится к амино группе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбил C(O)NH-.

Термин "ацилокси" используется в области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилC(O)O-, предпочтительно, алкилC(O)O-.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе, предпочтительно, низшей алкильной группе, имеющей присоединенный к ней кислород. Репрезентативные алкокси группы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и тому подобное.

Термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной алкокси группой, и может быть представлен общей формулой алкил-O-алкил.

Термин "алкенил", как использовано в данной заявке, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и включает как "незамещенные алкенилы", так и "замещенные алкенилы", где последний из которых относится к алкенильным группировкам, имеющим заместители, заменяющие водород при одном или более атомах углерода алкенильной группы. Такие заместители могут встречаться при одном или более атомах углерода, которые включены или не включены в одну или более двойных связей. Кроме того, такие заместители включают все заместители, рассматриваемые для алкильных групп, как обсуждается ниже, за исключением заместителей, стабильность которых является недопустимой. Например, предполагается замещение алкенильных групп одной или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин "алкинил", как использовано в данной заявке, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и предназначен включать и "незамещенные алкинилы", и "замещенные алкинилы", где последние относятся к алкинильным группировкам, имеющим заместители, замещающие один или более атомов водорода при одном или более атомах углерода алкинильной группы. Такие заместители могут встречаться при одном или более атомах углерода, которые включены или не включены в одну или более тройных связей. Кроме того, такие заместители включают все заместители, рассматриваемые для алкильных групп, как обсуждается выше, за исключением тех, где стабильность является недопустимой. Например, подразумевается замещение алкинильных групп одной или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

"Алкильная" группа или "алкан" представляет собой прямоцепочечный или разветвленный неароматический углеводород, который является полностью насыщенным. Обычно прямоцепочечная или разветвленная алкильная группа имеет от 1 до примерно 20 атомов углерода, например, от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до примерно 10, более предпочтительно от 1 до 4, если не определено

иное. Примеры прямоцепочечных и разветвленных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изо-гексил, пентил и октил. C₁-C₆ прямоцепочечная или разветвленная алкильная группа также называется "низшей алкильной" группой.

Кроме того, термин "алкил" (или "низший алкил"), как использовано в данном описании, примерах и формуле изобретения, предназначен включать и "незамещенные алкилы", и "замещенные алкилы", последние из которых относятся к алкильным группировкам, имеющим заместители, заменяющие один или более атомов водорода при одном или более атомах углерода углеводородного скелета. Такие заместители, если не определено иное, могут включать, например, галоген (такой как F, Cl, Br или I), гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматическую или гетероароматическую группировку. Специалистам в данной области будет понятно, что группировки, замещенные при углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это необходимо. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы amino, азидо, имино, амидо, фосфорильных (включая фосфонат и фосфинат), сульфонильных (включая сульфат, сульфонамидо, сульфамойл и сульфонат) и силильных групп, а также простых эфиров, алкилтио, карбониллов (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры), галогеналкилов (таких как -CF₃, -CHF₂, -CH₂F), -CN и тому подобного. Иллюстративные замещенные алкилы описаны ниже. Циклоалкилы могут быть также замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминокислотами, карбонил-замещенными алкилами, галогеналкилами (такими как -CF₃, -CHF₂, -CH₂F), -CN и тому подобное.

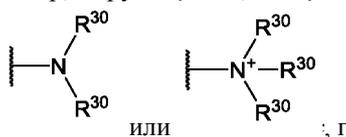
Термин "(АТОМ)_{i-j}", где j больше i, при использовании в связи с химической группировкой, такой как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, предназначен включать группы, которые содержат от i до j (включая i и j) атомов. Например, термин "C_{x-y}алкил" относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая прямоцепочечные алкильные и разветвленные алкильные группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как -CF₃, -CHF₂, -CH₂F или 2,2,2-трифторэтил и т.д. Соалкил относится к атому водорода, где группа находится в терминальном положении, и к связи, если группа находится во внутреннем положении. Сходным образом, например, C₃₋₆циклоалкил относится к циклоалкилу, как определено в данной заявке, который имеет от 3 до 6 кольцевых атомов углерода. Термины "C_{2-y}алкенил" и "C_{2-y}алкинил" относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и к возможному замещению алкилов, описанных выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

Термин "алкиламино", как использовано в данной заявке, относится к амино группе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин "алкилтио", как использовано в данной заявке, относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкил S-.

Термин "гидрокарбил", как использовано в данной заявке, относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет =O или =S заместителя, и обычно имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и первичный углеродный скелет, но возможно может включать гетероатомы. Таким образом, такие группы, как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и трифторметил, считаются гидрокарбилами для целей данной заявки, а заместители, такие как ацетил (который имеет =O заместитель на связующем атоме углерода) и этокси (который связан через атом кислорода, а не углерода), не считаются гидрокарбилами для целей данной заявки. Гидрокарбильные группы включают, но не ограничиваются этим, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

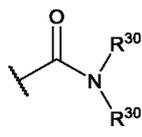
Термины "амин" и "амино" известны из области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, к группировке, которая может быть представлена



где каждый R³⁰ независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R³⁰, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, замыкают гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

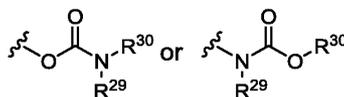
Термин "аминоалкил", как использовано в данной заявке, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин "амид", как использовано в данной заявке, относится к группе



где каждый R^{30} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{30} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, замыкают гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "карбамат" известен из области техники и относится к группе



где R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или R^{29} и R^{30} , взятые вместе с чередующимися атомом(ами), замыкают гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "галоген" или "галогенид" представляет собой хлор, фтор, бром или йод. Термин "галогено" представляет собой фторо, хлоро, бромо или йодо.

Термин "галогеналкил", как использовано в данной заявке, относится к алкильной группе с одним или более галогено заместителями, или одним, двумя или тремя галогено заместителями. Примеры галогеналкильных групп включают $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2Br$, $-CH_2CF_3$ и $-CH_2CH_2F$.

Термин "гетероатом", как использовано в данной заявке, относится к атому любого элемента, отличного от углерода или водорода. Иллюстративные гетероатомы включают, но не ограничиваются этим, азот, кислород и серу.

Термин "гетероалкил", как использовано в данной заявке, относится к насыщенную или ненасыщенную цепь атомов углерода и по меньшей мере одному гетероатому, где никакие два гетероатома не могут быть соседними.

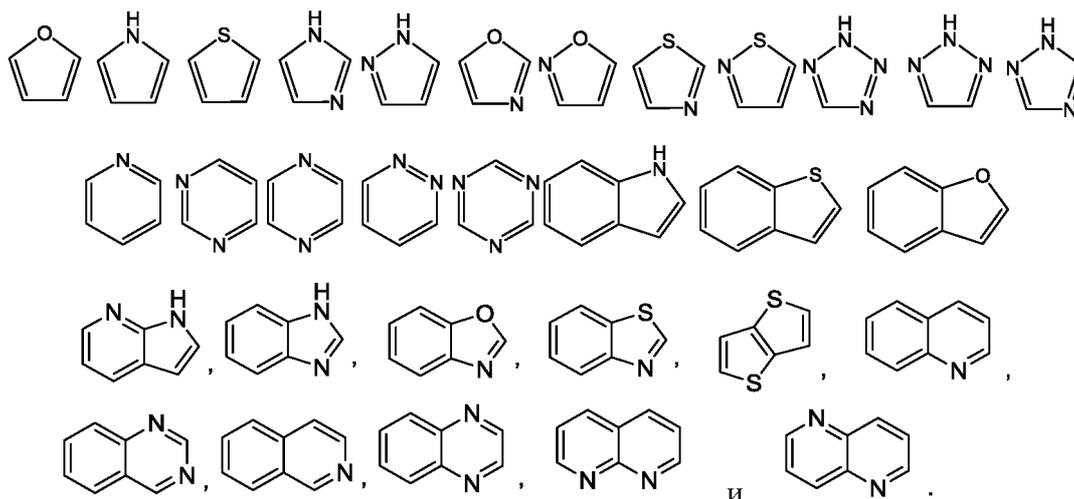
Термин "арил", как использовано в данной заявке, включает замещенные или незамещенные моноциклические ароматические кольца, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно, кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно, 6-членное кольцо. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими между двумя примыкающими кольцами, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и тому подобное.

Термин "аралкил", как использовано в данной заявке, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

"Ароильная" группа как термин используется в данной заявке и относится к арильной группе, связанной через экзоциклическую карбонильную группу, такой как бензоильная группа.

Термин "гетероарил", как использовано в данной заявке, включает замещенную или незамещенную моноциклическую ароматическую кольцевую систему, предпочтительно 5-7-членные ароматические кольца, более предпочтительно, 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, от одного до двух гетероатомов. Например, 5-членный гетероарил представляет собой фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиразол, имидазол, оксадиазол, тиadiaзол, триазол или тетразол. В другом примере 6-членный гетероарил представляет собой пиридин, пиазин, пиримидин, пиадазин или триазин. Термин "гетероарил" также включает замещенные или незамещенные "полициклические" кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими между двумя примыкающими кольцами, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы, и/или гетероциклилы.

Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, следующие соединения в форме соответствующим образом связанных группировок:



Термин "гетероаралкил" или "гетаралкил", как использовано в данной заявке, относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой.

"Гетероароильная" группа как термин используется в данной заявке и относится к гетероарильной группе, связанной через экзоциклическую карбонильную группу, аналогичной бензоильной группе, но где фенильное кольцо бензоильной группы заменено гетероарильной группой.

Термины "гетероциклил", "гетероцикл" и "гетероциклический", как использовано в данной заявке, относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно, 3-10-членным кольцам, более предпочтительно, 3-7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включаются по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины "гетероциклил" и "гетероциклический" также включают замещенные или незамещенные полициклические кольцевые системы, имеющие две или более кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атома углерода являются общими для двух примыкающих колец, где по меньшей мере одной из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы, и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и тому подобное.

Термин "гетероциклилалкил", как использовано в данной заявке, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой, которая возможно замещена.

Термины "карбоцикл" и "карбоциклический", как использовано в данной заявке, относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Термин карбоцикл включает ароматические карбоциклы и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают и циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода являются насыщенными, и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. "Карбоцикл" включает 5-7-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов поделены между двумя кольцами. Термин "конденсированный карбоцикл" относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец делит два соседних атома с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном воплощении ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение карбоцикла. Иллюстративные "карбоциклы" включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептап, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Иллюстративные конденсированные карбоциклы включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. "Карбоциклы" могут быть замещены в одном или более положениях, способных нести атом водорода.

"Циклоалкильная" группа, как использовано в данной заявке, относится к циклическому углеводороду, который является полностью насыщенным. "Циклоалкил" включает моноциклические и бициклические кольца. Обычно моноциклическая циклоалкильная группа имеет от 3 до примерно 10 атомов углерода, более типично, от 3 до 8 атомов углерода, если не определено иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два, или три, или более атомов являются общими

для двух колец. Термин "конденсированный циклоалкил" относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец делит два соседних атома с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец.

Термин "карбоциклизалкил", как использовано в данной заявке, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

"Циклоалкенильная" группа, как использовано в данной заявке, относится к циклическому углеводороду, содержащему одну или более двойных связей. "Циклоалкинильная" группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или более тройных связей.

Термины "полицикл", "полицикл" и "полициклический", как использовано в данной заявке, относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклам), в которых два или более атомов являются общими для двух прилегающих колец, например, кольца представляют собой "конденсированные кольца". Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В определенных воплощениях каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

Термин "карбонат" используется в области техники и относится к группе $-\text{OCO}_2\text{-R}^{30}$, где R^{30} представляет собой гидрокарбильную группу.

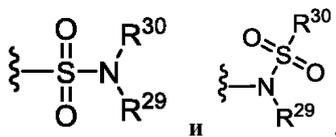
Термин "карбокси", как использовано в данной заявке, относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин "сложный эфир", как использовано в данной заявке, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, где R^{30} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин "простой эфир", как использовано в данной заявке, относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, простой эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются этим, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают "алкоксиалкильные" группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термин "сульфат" используется в области техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или к ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин "сульфонамид" используется в области техники и относится к группе, или представленной общими формулами



где R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или R^{29} и R^{30} , взятые вместе с промежуточным(и) атомом(ами), замыкают гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "сульфоксид" используется в области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})\text{-R}^{30}$, где R^{30} представляет собой гидрокарбил.

Термин "сульфонат" используется в области техники и относится к группе SO_3H или к ее фармацевтически приемлемой соли.

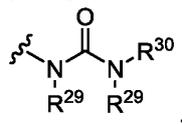
Термин "сульфон" используется в области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^{30}$, где R^{30} представляет собой гидрокарбил.

Термин "тиоалкил", как использовано в данной заявке, относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин "сложный тиоэфир", как использовано в данной заявке, относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{30}$ или $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{30}$, где R^{30} представляет собой гидрокарбил.

Термин "простой тиоэфир", как использовано в данной заявке, является эквивалентным простому эфиру, где атом кислорода заменен атомом серы.

Термин "мочевина" используется в области техники и может быть представлен общей формулой



где R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или любое появление R^{29} , взятого вместе с R^{30} и промежуточным(и) атомом(ами), замыкает гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "замещенный", как использовано в данной заявке, относится к группировкам, имеющим заместители, заменяющие один или более атомов водорода при одном или более атомах углерода углеродного скелета. Следует понимать, что "замещение" или "замещенный" включает имплицитное условие,

что такое замещение осуществляется в соответствии с разрешенной валентностью замещенного атома или заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое не претерпевает спонтанного превращения, такого как перегруппировка, циклизация, отщепление и т.д. Как использовано в данной заявке, термин "замещенный" рассматривается как включающий все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть единственными или множественными и одинаковыми или различными для подходящих органических соединений. Для целей данной заявки гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данной заявке, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. В некоторых воплощениях "замещенный" означает, что указанная группа или группировка несет один, два или три заместителя. В других воплощениях "замещенный" означает, что указанная группа или группировка несет один или два заместителя. В еще одних воплощениях "замещенный" относится к указанной группе или группировке, несущей один заместитель.

Заместители могут включать любые заместители, описанные в данной заявке, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил, или ацил), тиокарбонил (такой как тиосложный эфир, тиоацетат или тиоформат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амина, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфонамидо, сульфонил, гетероцикл, аралкил, или ароматическую, или гетероароматическую группировку. Специалистам в данной области будет понятно, что заместители сами по себе могут быть замещенными, если это необходимо.

Если конкретно не указано на "незамещенность", понимают, что ссылки на химические группировки в данной заявке включают замещенные варианты. Например, ссылка на "арильную" группу или группировку имплицитно включает как замещенные, так и незамещенные варианты. Термин "незамещенный" относится к тому, что указанная группа не несет заместителей.

Термин "возможно замещенный", как использовано в данной заявке, означает, что замещение является дополнительным, и таким образом возможно, что указанный атом или группировка является незамещенной. Любой дизаместитель, ссылка на который приведена здесь, охватывает различные возможности присоединений, когда допустима более чем одна такая возможность. Например, ссылка на дизаместитель -A-B-, где $A \neq B$, относится в данной заявке к такому дизаместителю, где A присоединен к первому замещенному члену, а B присоединен ко второму замещенному члену, и она также относится к такому дизаместителю, где A присоединен ко второму замещенному члену, а B присоединен к первому замещенному члену.

"Защитная группа", как использовано в данной заявке, относится к группе атомов, которая, будучи присоединенной к реакционноспособной функциональной группе в молекуле, маскирует, уменьшает или предотвращает реакционную способность функциональной группы. Обычно защитная группа может быть селективно удалена по необходимости в ходе синтеза. Примеры защитных групп могут быть найдены в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY и Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Репрезентативные группы для защиты атома азота включают, но не ограничиваются этим, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил ("CBZ"), трет-бутоксикарбонил ("Boc"), триметилсилил ("TMS"), 2-триметилсилилэтансульфонил ("TES"), тритильные и замещенные тритильные группы, аллилкарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил ("Fmoc"), нитровератрилоксикарбонил ("NVOC") и тому подобное. Репрезентативные группы для защиты гидроксила включают, но не ограничиваются этим, группы, где гидроксильная группа либо ацилируется (этерифицируется), либо алкилируется, такие как бензиловый и тритиловый простые эфиры, а также алкильные простые эфиры, тетрагидропиранильные простые эфиры, триалкилсилильные простые эфиры (например, группы TMS или TIPS), гликольные простые эфиры, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллильные простые эфиры.

Термин "фармацевтически приемлемый" используют в данной заявке для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые с точки зрения здравого медицинского суждения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения, соизмеримой с разумным соотношением выгоды и риска.

"Фармацевтически приемлемая соль" обозначает соль свободной кислоты или основания соединения, представленного в данной заявке, которая является нетоксичной, биологически переносимой или другим образом биологически подходящей для введения субъекту. См., в общем случае, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли представляют собой те соли, которые являются фармакологически эффективными и подходящими для контакта с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Соединение, описанное в данной заявке, может обладать достаточно кислотной группой, достаточно основной группой, обоими типами функциональных групп или более чем одной группой каждого типа, и соответствующим образом реагируют с несколькими неорганическими или органическими основаниями

и неорганическими или органическими кислотами, с образованием фармацевтически приемлемой соли.

Для соединения, описанного в данной заявке, которое содержит основную группу, такую как амин, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в области техники, например, путем обработки свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфамовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота; пиранозидиловой кислотой, такой как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота; альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота; аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота; ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтоиновая кислота или коричная кислота; сульфокислотой, такой как лаурилсульфовая кислота, пара-толуолсульфовая кислота, метансульфовая кислота или этансульфовая кислота, или любой совместимой смесью кислот, таких как кислот, приведенных в примерах в данной заявке, и любой другой кислотой и ее смесью, которые рассматриваются в качестве эквивалентов или допустимых заместителей в свете обычного уровня экспертизы в данной технологии.

Для соединения, описанного в данной заявке, которое содержит кислотную группу, такую как группа карбоновой кислоты, соли добавления кислоты могут быть получены любым подходящим способом, доступным в данной области, например, путем обработки такого соединения достаточным количеством целевого основания, в чистом виде или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей добавления основания включают, но не ограничиваются этим, соли лития, натрия, калия, кальция, аммония, цинка или магния, или соли других металлов; соли органических аминокислот, такие как, алкил-, диалкил-, триалкил- или тетра-алкиламмонийные соли.

Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, камсилаты, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себакаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилосульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, у-гидроксибутираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Списки других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Нейтральные формы соединений предпочтительно регенерируют путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения родительского соединения традиционным образом. Родительская форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли являются эквивалентными родительской форме соединения для целей настоящей заявки.

Термин "пролекарство" охватывает соединения, которые при физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты по настоящему изобретению, например, соединения, описанные в данной заявке. Общий способ получения пролекарства заключается во включении одной или более выбранных группировок, которые гидролизуются в физиологических условиях, с получением целевой молекулы. В определенных воплощениях пролекарство превращается посредством ферментативной активности животного-хозяина. Например, пролекарство с нитро группой на ароматическом кольце может быть восстановлено редуктазой с получением целевой амино группы соответствующего активного соединения *in vivo*. В другом примере функциональные группы, такие как гидроксил, карбонат или карбоновая кислота в родительском соединении представлены в виде сложного эфира, который может быть расщеплен эстеразами. Кроме того, амино группы в родительских соединениях представлены, но не ограничиваются этим, в карбаматной, N-алкилированной или N-ацилированной формах (Simplicio et al, "Prodrugs for Amines," *Molecules*, (2008), 13:519-547). В определенных воплощениях некоторые или все из соединений, описанных в данной заявке в препарате, представленном выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством.

"Фармацевтически приемлемое пролекарство" представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и в другом смысле биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные процедуры для выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

"Фармацевтически активный метаболит" или "метаболит" относится к фармакологически активному продукту метаболизма/биохимической модификации соединения, описанного в данной заявке, на-

пример, соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его соли, в физиологических условиях, например, через определенный ферментативный путь. Например, окислительный метаболит образуется путем окисления родительского соединения в ходе метаболизма, такого как окисление пиридинового кольца до пиридин-N-оксида. В другом примере окислительный метаболит образуется путем деметилирования метокси группы с получением гидроксильной группы.

Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с использованием обычных методик, известных или доступных в области техники. См., например, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) и (Va), как раскрыто в данной заявке, также могут существовать в виде различных "сольватов" или "гидратов". "Гидрат" представляет собой соединение, которое существует в композиции с молекулами воды. Композиция может включать воду в стехиометрических количествах, такая как моногидрат или дигидрат, или может включать воду в случайных количествах. "Сольват" представляет собой похожую композицию за исключением того, что воду заменяет растворитель, отличный от воды, такой как метанол, этанол, диметилформамид, диэтиловый простой эфир и тому подобное. Например, метанол или этанол могут образовывать "алкоголят", который вновь может быть стехиометрическим или нестехиометрическим. Также могут быть получены смеси таких сольватов или гидратов. Источник такого сольвата или гидрата может быть от растворителя кристаллизации, имманентного в растворителе получения или кристаллизации, или может быть побочным такому растворителю.

Соединения по настоящему изобретению, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, могут существовать в виде различных полиморфов, псевдо-полиморфов или в аморфном состоянии. Термин "полиморф", как использовано в данной заявке, относится к различным кристаллическим формам одного и того же соединения и к другим твердотельным молекулярным формам, включая псевдо-полиморфы, такие как гидраты, сольваты или соли указанного соединения. Различные кристаллические полиморфы обладают различными кристаллическими структурами вследствие различной упаковки молекул в решетке в результате изменений температуры, давления или вариаций процесса кристаллизации. Полиморфы отличаются друг от друга их физическими свойствами, такими как характеристики рентгеновской дифракции, стабильностью, температурами плавления, растворимостью или скоростями растворения в различных растворителях. Таким образом, кристаллические полиморфы представляют собой важные аспекты в разработке подходящих лекарственных форм в фармацевтической промышленности.

Настоящее изобретение также охватывает выделенные соединения согласно формуле (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va). Термин "выделенное соединение" относится к получению соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), или смеси соединений согласно формуле (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), где выделенное соединение отделено от использованных реагентов и/или от образовавшихся побочных продуктов при синтезе соединения или соединений. "Выделенный" не означает, что препарат является технически чистым (гомогенным), а то, что он является достаточно чистым для соединения в форме, в которой оно может быть использовано терапевтически. Предпочтительно, "выделенное соединение" относится к получению соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или смеси соединений согласно формуле (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va), которая содержит указанное соединение или смесь соединений согласно формуле (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) в количестве по меньшей мере 10 процентов по массе от общей массы. Предпочтительно, препарат содержит указанное соединение или смесь соединений в количестве по меньшей мере 50% по массе от общей массы; более предпочтительно, по меньшей мере 80% по массе от общей массы; и наиболее предпочтительно, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% по массе от общей массы препарата.

Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения могут быть выделены из своих реакционных смесей и очищены стандартными методиками, такими как фильтрация, жидкость-жидкостная экстракция, твердофазная экстракция, перегонка, перекристаллизация или хроматография, включая флэш-колоночную хроматографию или HPLC (высокоэффективную жидкостную хроматографию).

Изомерия и таутомерия в описанных соединениях

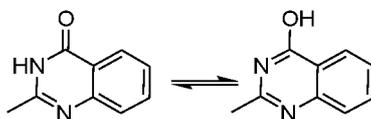
Таутомерия

В пределах настоящей заявки следует понимать, что соединение, описанное в данной заявке, или его соль могут демонстрировать явление таутомерии, при котором существуют два химических соединения, которые способны к легкому взаимному превращению путем обмена атома водорода между двумя атомами, с каждым из которых водород образует ковалентную связь. Так как таутомерные соединения существуют в подвижном равновесии друг с другом, они могут рассматриваться как различные изомер-

ные формы одного и того же соединения. Следует понимать, что рисунки формул в пределах данного описания изобретения могут представлять собой только одну из возможных таутомерных форм. Однако следует также понимать, что заявка включает любую таутомерную форму и не ограничена только одной из таутомерных форм, использованных в рисунке формулы. Рисунки формул в пределах данного описания могут представлять собой только одну из возможных таутомерных форм, и следует понимать, что данное описание охватывает все возможные таутомерные формы изображенных соединений, а не только те формы, которые было удобно графически показать в данной заявке. Например, таутомерия может демонстрироваться связанной пиразолильной группой, где связь показана волнистой линией на рисунках. В то время как оба заместителя будут называться 4-пиразолильной группой, очевидно, что различный атом азота несет атом водорода в каждой структуре.



Такая таутомерия также может возникать в замещенных пиразолах, таких как 3-метил-, 5-метил- или 3,5-диметилпиразолы и тому подобное. Другим примером таутомерии является амидо-имидо (лактам-лактим, если соединение циклическое) таутомерия, такая как наблюдаемая в гетероциклических соединениях, несущих кольцевой атом кислорода по соседству с кольцевым атомом азота. Например, равновесие:



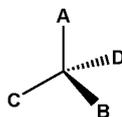
представляет собой пример таутомерии.

Соответственно, структура, изображенная в данной заявке как один таутомер, предназначена также включать другой таутомер.

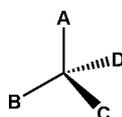
Оптическая изомерия

Следует понимать, что когда соединения по настоящему изобретению содержат один или более хиральных центров, соединения могут существовать и могут быть выделены в виде чистых энантиомерных или диастереомерных форм или в виде рацемических смесей. Таким образом, настоящая заявка включает все возможные энантиомеры, диастереомеры, рацематы соединений по изобретению в их чистых формах, или в их смесях, и их соли.

Изомеры, получающиеся в результате присутствия хирального центра, включают пару не сопоставимых путем наложения изомеров, которые называются "энантиомерами". Отдельные энантиомеры чистого соединения являются оптически активными, т.е. они способны вращать плоскость плоскополяризованного света. Отдельные энантиомеры обозначают согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Приоритет заместителей расставляют согласно атомным массам, где согласно процедуре систематизации большая атомная масса имеет больший приоритет. Когда приоритет четырех групп был определен, молекулу ориентируют так, чтобы группа с наименьшим приоритетом указывала в сторону, противоположную стороне смотрящего. Затем, если убывающий порядок других групп проходит по часовой стрелке, молекулу обозначают (R), а если убывающий порядок других групп проходит против часовой стрелки, молекулу обозначают (S). В примере на Схеме 14 ранжирование по Кану-Ингольду-Прелогу представляет собой $A > B > C > D$. Атом с наименьшим приоритетом D ориентирован в сторону, противоположную стороне смотрящего.



(R)-конфигурация



(S)-конфигурация

В определенных воплощениях терапевтический препарат может быть обогащен с получением преобладающим образом одного энантиомера соединения (например, формулы (I), (Ia) или (Ib)). Энантиомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере 60 мол. процентов одного энантиомера, или более предпочтительно, по меньшей мере 75, 90, 95 или даже 99 мол. процентов. В определенных воплощениях соединение по изобретению может иметь энантиомерный избыток (ee) более 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, или даже 95%, или больший ee. В определенных воплощениях соединение, обогащенное одним энантиомером, по существу не содержит другого энантиомера, где "по существу не содержит" обозначает, что рассматриваемое вещество составляет менее 10%, или менее 5%, или менее 4%, или менее 3%, или менее 2%, или менее 1%, по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит 98 граммов первого энантиомера и 2 грамма второго энантиомера, то сказали бы, что она содержит 98 мол. процентов первого энантиомера и лишь 2% второго энантиомера.

В определенных воплощениях соединения по данной заявке могут иметь более одного стереоцентра. В определенных воплощениях соединения по настоящему изобретению могут быть обогащены одним или более диастереомерами. Например, соединение по настоящему изобретению может иметь диастереомерный избыток (de) более 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de или даже 95%, или больший de.

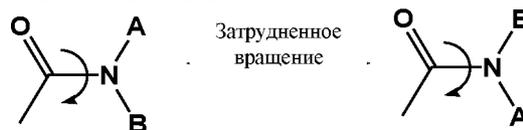
Выделенные оптические изомеры могут быть очищены от рацемических смесей посредством хорошо известных методик хирального разделения, таких как, но не ограничиваясь этим, нормальная и обращенно-фазная хроматография и кристаллизация. Согласно одному из таких способов рацемическая смесь соединения по настоящему изобретению или его хиральное промежуточное соединение отделяют с использованием хиральной соли или осуществляют на колонке Chiralcell OD. С колонкой работают согласно инструкциям производителя.

Выделенные оптические изомеры (энантиомерно чистые соединения) также могут быть получены путем использования хиральных промежуточных соединений или катализаторов в синтезе. Когда используют хиральное синтетическое промежуточное соединение, оптический центр (хиральный центр) может быть сохранен без рацемизации на протяжении оставшейся препаративной процедуры, как хорошо известно в данной области. Хиральный катализатор может быть использован для придания по меньшей мере некоторой степени энантиомерной чистоты продуктам реакций, катализируемых хиральным катализатором. И в некоторых случаях соединения, имеющие по меньшей мере некоторую степень энантиомерного обогащения, могут быть получены путем физических процессов, таких как селективная кристаллизация солей или комплексов, образованных с хиральными адьювантами.

Различные соединения в настоящей заявке могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. В настоящей заявке учтены все такие соединения, включая таутомеры, цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и их другие смеси как включенные в объем данной заявки. В данной заявке охвачены все таутомерные формы. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены быть включенными в данную заявку, если стереохимия или изомерная форма не обозначена специально.

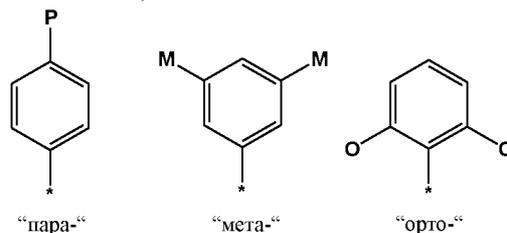
Вращательная изомерия

Следует понимать, что вследствие химических свойств (т.е. резонанса, предоставляющего некоторый двойной характер связи C-N) ограниченного вращения вокруг амидной связи (как проиллюстрировано ниже) возможно наблюдать отдельные ротамерные соединения и в некоторых обстоятельствах даже выделять такие соединения (см. ниже). Следует также понимать, что определенные структурные элементы, включая стерический объем или заместители на амидном атоме азота, могут увеличивать стабильность ротамера до такой степени, что соединение может быть выделено и существовать неограниченное время в виде отдельного стабильного вращательного изомера. Таким образом, в настоящую заявку включены все возможные стабильные вращательные изомеры формулы (I), которые являются биологически активными в лечении рака или других пролиферативных болезненных состояний.



Региоизомерия

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению имеют конкретное пространственное расположение заместителей при ароматических кольцах, которое связано с отношением структурной активности, продемонстрированным классом соединений. Часто такое расположение заместителей определено системой нумерации; однако, зачастую системы нумерации не соответствуют друг другу при переходе между различными классами кольцевых систем. В шестичленных ароматических системах пространственные расположения определены общей номенклатурой "пара" для 1,4-замещения, "мета" для 1,3-замещения и "орто" для 1,2-замещения, как показано ниже.



Изотопная маркировка в описанных соединениях

В настоящую заявку также включены все фармацевтически приемлемые изотопно-меченные соединения [например, формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va)]. "Изотопно-" или "радиоактивно-меченное" соединение представляет собой соединение, в котором один или более атомов

заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, которые обычно встречаются в природе (т.е., природно распространенных). Например, в определенных воплощениях в соединениях [например, формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va)], атомы водорода заменены или замещены одним или более дейтерием или тритием (например, атомы водорода в C₁₋₆алкиле или C₁₋₆алкокси заменены дейтерием, например, d₃-метокси или 1,1,2,2-d₄-3-метилбутил).

Определенные изотопно-меченные соединения [например, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va)], например, соединения, включающие радиоактивный изотоп, являются полезными в исследованиях распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. H, и углерод-14, т.е. ¹⁴C, являются особенно полезными для этой цели ввиду легкости их включения и легко доступных способов детектирования.

Такие изотопно-меченные соединения являются полезными в исследованиях метаболизма (предпочтительно, с C), исследованиях кинетики реакций (например, с H или ³H), в методиках детектирования и визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT)], включая исследования распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата, или в радиоактивном лечении пациентов. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ²H), может давать определенные терапевтические преимущества, проистекающие из большей метаболической стабильности, например, увеличенного времени полувыведения *in vivo* или сниженных требований к дозировке.

Замещение изотопами, испускающими позитроны, такими как ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O и ¹³N, может быть полезным в исследованиях позитронно-эмиссионной томографией (PET) для исследования занятости рецепторов субстратом.

Изотопно-меченные соединения [например, формулы (I), (Ia) или (Ib)] или их соответствующие пролекарства обычно могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным в сопровождающих примерах, с использованием подходящего изотопно-меченного реагента вместо изотопно немеченного реагента, который использовался ранее. Подходящие изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ²H (также обозначаемого письменно как D для дейтерия), H (также обозначаемого письменно как T для трития), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ³¹P и ³²P.

Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению и их пролекарства обычно могут быть получены путем осуществления процедур, изложенных в схемах или в примерах и получениях, описанных ниже, путем замены изотопно немеченного реагента легко доступным изотопно-меченым реагентом.

Предварительные условия могут применяться к любой из раскрытых категорий или воплощений, так что конкретные воплощения или свойства могут быть исключены из таких категорий или воплощений.

В различных воплощениях соединение или набор соединений, такой как набор, использованный в изобретательских способах, может представлять собой любой из любых комбинаций и/или субкомбинаций вышеперечисленных воплощений.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения субъекта, такого как млекопитающее, например, человек или отличное от человека млекопитающее, нуждающееся в этом. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных воплощениях заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения согласно формуле (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель", как использовано в данной заявке, относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или основе, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующее вещество, которое может действовать, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по настоящему изобретению. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле необходимости быть совместимым с другими ингредиентами препарата и не травмирующим для пациента.

Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Например, некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются этим: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза, сахароза или декстраны; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие

как натрия карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и целлюлозы ацетат; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, масло семян хлопка, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло соевых бобов; (10) гликоли, такие как глицерин или пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; (21) антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах, такие как хелатные агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты.

Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от пути введения композиции. Фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может иметь включенные в нее липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизирующиеся носители, которые достаточно просты для изготовления и введения.

Также в композициях могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие агенты, такие как натрия лаурилсульфат и магния стеарат, а также красители, агенты для высвобождения, покрывающие агенты, подсластители, вкусоароматические и парфюмерные агенты, консерванты и антиоксиданты. Такие жидкие композиции возможно могут содержать: фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлоза, натрия альгинат, желатин, гидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гелеобразный алюминия стеарата и тому подобное); неводные носители, например, масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-пара-гидроксибензоат или сорбиновая кислота); увлажняющие агенты, такие как лецитин; и, если необходимо, вкусо-ароматические или окрашивающие агенты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, натрия бисульфат, натрия метабисульфит, натрия сульфит и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропигаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металл-хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Фармацевтическая композиция может быть введена субъекту любым путем введения, включая, но не ограничиваясь этим, например, пероральный [например, жидкие лекарственные формы в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетках, пилюлях, капсулах (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык]; абсорбцию через слизистую полости рта (например, подязычно); анально, ректально или вагинально (например, в виде вагинального суппозитория, крема или пены); парентерально (включая внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, как, например, стерильный раствор или суспензия); назально; внутрибрюшинно; подкожно; чрескожно (например, в виде пластыря, наклеенного на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенного на кожу, или в виде глазных капель). Композиция или соединение также могут быть изготовлены для ингаляции. В определенных воплощениях композиция или соединение могут быть просто растворены или суспендированы в стерильной воде. Подробности подходящих способов введения и композиций, подходящих для них, могут быть найдены, например, в патентах США № 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в патентах, на которые даны ссылки в данной заявке. Стерильные композиции также рассматриваются в заявке, включая композиции, которые находятся в соответствии с национальными и местными предписаниями, регулирующими такие композиции. Предпочтительно, композиции изготавливают в виде препаратов для внутривенного или перорального введения.

Для перорального введения соединения по заявке могут быть предложены в твердой форме, такой как таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы или капсулы, или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения пероральных композиций активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как натрия цитрат или дикальция фосфат и/или любым из следующего: (1) наполнители или экстендеры, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акациевая камедь; (3) смачивающие агенты, такие как глицерин; (4) агенты для улучшения распадаемости, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные

аммонийные соединения; (7) увлажняющие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицерина моностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; (11) красители; (12) эмульгирующие и суспендирующие агенты, такие как этоксилированные изо-стеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит, сорбитановые сложные эфиры, микрокристаллическая целлюлоза, алюминия метагидроксид, бентонит, агар и трагакант; и (13) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах, такие как, без ограничения, буферные агенты, парфюмерные агенты и консерванты, подсластители, вкусо-ароматические агенты.

Пероральные таблетки могут быть изготовлены путем прессования или формовки, возможно, с одним или более дополнительными ингредиентами, такими как разбавители, агенты для улучшения распадаемости, связующие агенты, смазывающие агенты, подсластители, вкусо-ароматические агенты, красители и консерванты. Подходящие инертные наполнители включают натрия и кальция карбонат, натрия и кальция фосфат, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, магния стеарат, маннит, сорбит и тому подобное. Иллюстративные жидкие пероральные эксципиенты включают этанол, глицерин, воду и тому подобное. Крахмал, поливинилпирролидон (PVP), натрия крахмалгликолят, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота являются иллюстративными агентами для улучшения распадаемости. Связующие агенты могут включать гидроксипропилметилцеллюлозу, крахмал и желатин. Если смазывающий агент присутствует, он может представлять собой магния стеарат, стеариновую кислоту или тальк. Если это необходимо, таблетки могут быть покрыты веществом, таким как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат для откладывания абсорбции в желудочно-кишечном тракте, или могут быть покрыты кишечнорастворимым покрытием.

Другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая капсулы с покрытыми частицами и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, возможно могут иметь риск или приготовлены с покрытиями или оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области изготовления фармацевтических препаратов. Например, для получения твердых желатиновых капсул активный(ые) ингредиент(ы) могут быть смешаны с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены путем смешивания активного ингредиента с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Фармацевтические композиции также могут быть приготовлены так, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, содержащегося внутри, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях с получением целевого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или в какой-либо другой инъекционной среде непосредственно перед применением. Эти композиции также возможно могут содержать агенты для придания непрозрачности и могут представлять собой композиции, которые высвобождают активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, возможно, модифицированным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микроинкапсулированной форме, если это необходимо, с одним или более из вышеописанных эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы, полезные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, или они могут быть лиофилизированы или представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед применением. Кроме активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солибилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, масло семян хлопка, арахиса, кукурузы, проростков пшеницы, оливок, касторовое и кунжутное), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Кроме того, препараты фармацевтических композиций для введения в рот могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта, или спрея для полости рта, или мази для полости рта.

Фразы "парентеральное введение" и "введен парентерально", как использовано в данной заявке, означают пути введения, отличные от кишечного и местного введения, обычно, путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, внутриаартериальные, интратекальные, интракапсулярные, внутриорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, интраназальные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, подкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидаль-

ные, внутриспинальные и внутримышечные инъекции и инфузии.

Для парентерального применения агенты по настоящему изобретению могут быть представлены в стерильных водных растворах или суспензиях, забуференных до подходящего рН и изотоничности или в парентерально приемлемом масле. Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотонический хлорид натрия. Такие формы могут быть представлены в единичной лекарственной форме, такой как ампулы или одноразовые инъекционные устройства, в лекарственных формах для нескольких дозировок, таких как сосуды, из которых подходящая доза может быть отобрана, или в твердой форме или предконцентрате, который может быть восстановлен непосредственно перед применением в стерильный инъеклируемый препарат, такой как растворы или дисперсии, который может содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики, компоненты, которые придают препарату изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие агенты или загустители. Иллюстративные дозы инфузии варьируются от примерно 1 до 1000 мкг/кг/мин агента, смешанного с фармацевтическим носителем в течение периода, варьирующегося от нескольких минут до нескольких суток.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Нужная текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрывающих веществ, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий, и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено путем включения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и тому подобного. Также может быть желательным включать в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и тому подобное.

В некоторых случаях с целью продления эффекта лекарственного средства может быть желательным замедлить абсорбцию лекарственного средства от подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Тогда скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и формы кристаллов. Альтернативно, отложенная абсорбция парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Формы инъеклируемых депо изготавливают путем образования микроинкапсулированных матриц целевых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортосложные эфиры) и поли(ангидриды). Препараты инъеклируемых депо также получают путем захвата лекарственного средства в липосомах или микроэмульсиях, которые совместимы с тканями организма.

В предпочтительном воплощении, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения людям, в частности, для инвазивных путей введения (т.е. таких путей, как инъекция или имплантация, которые избегают транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или по существу апирогенным. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для обеспечения отложенного высвобождения агента или для селективного нацеливания на одну или более клеток, тканей или органов.

Для ректального, вагинального или уретрального введения препараты фармацевтических композиций могут быть представлены в качестве суппозиториев, которые могут быть получены путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и таким образом, будут плавиться в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождать активное соединение. Препараты, которые являются полезными для вагинального введения, также включают маточные кольца, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки и спреи, содержащие такие носители, которые являются подходящими, как известно в данной области.

Для местного нанесения или чрескожного введения активные соединения по настоящему изобретению могут быть смешаны в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами, эксципиентами или пропеллентами, такими как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси. Лекарственные формы для местного введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляций.

Активные соединения могут быть смешаны с фармацевтическим носителем при концентрации от

примерно 0,1% до примерно 10% лекарственного средства по отношению к носителю.

Порошки и спреи могут содержать кроме активного соединения эксципенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать стандартные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Чрескожные пластыри обладают дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования активного соединения в подходящей среде. Ускорители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно контролировать или путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также рассматриваются как находящиеся в объеме данного изобретения. Иллюстративные офтальмологические препараты описаны в публикациях США № 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 6583124, содержимое которых включено в данную заявку посредством ссылки. Если необходимо, жидкие офтальмологические препараты имеют свойства, сходные со свойствами слезных жидкостей, внутриглазной жидкости или жидкой части стекловидного тела или являются совместимыми с такими жидкостями. Предпочтительным путем введения является местное введение (например, местное введение, такое как глазные капли или введение через имплант).

Альтернативно или дополнительно, композиции могут быть изготовлены в виде препаратов для доставки через катетер, стент, проводник или другое интралюминальное устройство. Доставка с помощью таких устройств может быть особенно полезной для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Способы введения также могут быть обеспечены перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы различные полимерные устройства замедленного высвобождения для контролируемого высвобождения лекарственных средств были разработаны и протестированы *in vivo*, включая белковоподобные биофармацевтические препараты. Различные биосовместимые полимеры (включая гидрогели), включая и биоразлагаемые, и небiorазлагаемые полимеры, могут быть использованы с образованием импланта для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом месте.

Терапевт или ветеринар, обладающий обычной квалификацией в данной области, может легко определить и назначить терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Термин "терапевтически эффективное количество", или "доза", или "дозировка", как использовано в данной заявке, относится к количеству или дозе, обычно достаточной для осуществления целевой терапевтической выгоды, или к количеству, достаточному для модулирования биологической активности целевого рецептора у субъектов, нуждающихся в таком лечении.

Эффективные количества или дозировки соединений по настоящему изобретению могут быть установлены рутинными способами, такими как моделирование, повышение дозы или клинические испытания, принимая во внимание рутинные факторы. Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьироваться. Обычно подходящая суточная доза активного соединения, используемая в композициях и способах по настоящему изобретению, будет таким количеством соединения, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для вызывания терапевтического эффекта.

Выборный уровень дозировки будет зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений или их солей, сольватов и пролекарств, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного(ых) используемого(ых) соединения(ий), длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, используемые в комбинации с конкретным(ыми) используемым(ыми) соединением(ями), возраст, пол, масса, состояние, общее здоровье, предшествующая медицинская история пациента, которого лечат, и предпочтение и опыт ответственного терапевта или ветеринара и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Например, при выборе режима для субъекта, такого как пациент, часто может быть необходимо начинать с более высокой дозировки, и когда состояние можно контролировать, уменьшать дозировку. В другом примере, также возможно начинать с дозировки фармацевтической композиции соединения на уровнях более низких, чем требуется для достижения целевого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока целевой эффект не будет достигнут.

Соединения по настоящему изобретению являются эффективными в широком диапазоне дозировок. Например, для лечения взрослых людей могут быть использованы дозировки от примерно 0,05 до примерно 5000 мг, предпочтительно, от примерно 1 до примерно 2000 мг, и более предпочтительно, между примерно 2 и примерно 2000 мг в сутки. Типичная дозировка составляет от примерно 10 мг до примерно 1000 мг в сутки, или от 25 до 200 мг в сутки, или от 50 до 100 мг в сутки, или менее, чем 100 мг в сутки.

В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению дозированы в единичной лекарственной форме, включая от примерно 0,05 мг до примерно 1000 мг активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем на единичную лекарственную форму. В других воплощениях

единичная лекарственная форма включает от примерно 10 до примерно 200 мг активного ингредиента. В других воплощениях лекарственные формы, подходящие для перорального, назального, легочного или чрескожного введения, включают от примерно 125 мкг до примерно 1250 мг, предпочтительно, от примерно 250 мкг до примерно 500 мг, и более предпочтительно, от примерно 2,5 мг до примерно 250 мг соединений, смешанных с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13^{ed.}, 1814-1882, включенная в данную заявку посредством ссылки).

Лекарственные формы можно вводить ежесуточно или более чем один раз в сутки, например, дважды или трижды в сутки. Альтернативно, лекарственные формы можно вводить менее часто, чем раз в сутки, например, через сутки или раз в неделю, если это рекомендовано лечащим врачом. В некоторых воплощениях лекарственные формы вводят один, два или три раза в сутки. В предпочтительных воплощениях активное соединение будут вводить один раз в сутки. Когда произошло улучшение заболевания пациента, доза может быть скорректирована для поддерживающего лечения. Например, дозировка или частота введения, или оба фактора, могут быть уменьшены как функция симптомов до уровня, при котором поддерживается целевой терапевтический или профилактический эффект. Разумеется, если симптомы были облегчены до подходящего уровня, лечение может быть прекращено. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение на долгосрочной основе при любом повторном появлении симптомов. Пациентам также может потребоваться хроническое лечение на долгосрочной основе.

Способы и применения

В различных воплощениях соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для модулирования, такого как активация (агонист), или блокирование активации (антагонист) орексинового рецептора. Соответственно, в различных воплощениях в заявке предложен способ модулирования орексинового рецептора, включающий приведение рецептора в контакт с эффективным количеством или концентрацией соединения по настоящему изобретению. Орексиновый рецептор может представлять собой OX_1 или OX_2 . В различных воплощениях соединение по настоящему изобретению представляет собой антагонист орексинового рецептора, такого как OX_1 , или OX_2 , или обоих, и может представлять собой селективный ингибитор одного или другого. В различных воплощениях приведение в контакт может происходить *in vivo* в тканях пациента, такого как человек. В различных воплощениях модулирование орексинового рецептора, например, антагонизм орексин-1 с помощью соединения по настоящему изобретению может быть использовано для лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния у пациента, как описано в данной заявке.

В различных воплощениях в заявке предложен способ лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния у пациента, такой как лечение заболевания, расстройства или медицинского состояния, при котором медицински показано модулирование орексинового рецептора, включающий введение субъекту, такому как пациент, соединения по настоящему изобретению в дозе с частотой и в течение времени, достаточных для получения положительного эффекта субъектом. Модулирование, такое как агонизм или антагонизм, орексинового рецептора может быть медицински показано для лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния, где орексиновый рецептор играет метаболическую или регуляторную роль. Определенные такие состояния можно лечить путем селективного ингибирования одного класса орексинового рецептора, такого как модулирование OX_1 , в то время как введение соединения по настоящему изобретению в предложенной дозе не влияет на OX_2 . В различных воплощениях соединения по настоящему изобретению могут представлять собой антагонисты орексина-1, и некоторые из них представляют собой селективные антагонисты орексина-1 по отношению к орексину-2. Под "селективным" следует понимать, что один рецептор модулируется при концентрациях соединения по меньшей мере в 10 раз более низких, чем концентрации, при которых рецептор сравнения модулируется этим соединением. Соответственно, в различных воплощениях соединение по настоящему изобретению может представлять собой селективный модулятор, например, антагонист орексинового рецептора OX_1 . В других воплощениях соединение по настоящему изобретению может представлять собой селективный модулятор (например, антагонист) орексинового рецептора OX_2 . В других воплощениях соединение по настоящему изобретению также может модулировать другие типы или классы рецепторов, имеющие сродство к одной или более формам орексинового класса природных пептидных лигандов.

В различных воплощениях в заявке предложено применение соединения по настоящему изобретению в лечении заболевания, расстройства или медицинского состояния у пациента. Например, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в получении лекарственного средства для введения пациенту, страдающему заболеванием, расстройством или имеющему медицинское состояние. Более конкретно, заболевание, расстройство или медицинское состояние может включать расстройство пищевого поведения, ожирение, алкоголизм или алкогольное расстройство, злоупотребление или зависимость от лекарственного средства, расстройство сна, когнитивную дисфункцию при психиатрическом или неврологическом расстройстве, депрессию, тревожность, паническое расстройство, шизофрению, болезнь Альцгеймера, агрессию, связанную с неврологическими расстройствами, такими как болезнь Альцгеймера, и агрессию, связанную с расстройствами неврологического развития, такими как аутизм, болезнь Паркинсона, хорею Хантингтона, головную боль, мигрень, боль, желудочно-кишечные заболе-

вания, эпилепсию, воспаления, заболевания, связанные с иммунитетом, заболевания, связанные с эндокринной системой, рак, гипертензию, расстройство поведения, расстройство настроения, маниакальную депрессию, деменцию, сексуальное расстройство, психосексуальное расстройство и заболевание почек. Злоупотребление или зависимость от лекарственных средств или веществ включает рецидив. Они могут включать злоупотребление или зависимость от кокаина, опиатов, амфетаминов, никотина, алкоголя, каннабиса, героина и/или любого другого лекарственного средства, которым можно злоупотреблять.

В других воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой нарколепсию, бессонницу, расстройство обучения, расстройство памяти, депрессию, тревожность, зависимость, обсессивно-компульсивное расстройство, аффективный невроз, депрессивный невроз, тревожный невроз, дистимическое расстройство, расстройство поведения, расстройство настроения, сексуальную дисфункцию, психосексуальную дисфункцию, сексуальное расстройство, шизофрению, маниакальную депрессию, делирий, деменцию, тяжелую умственную отсталость или дискинезии (такие как болезнь Хантингтона или синдром Туретта), расстройства пищевого поведения (такие как анорексия, булимия, кахексия или ожирение), аддиктивного пищевого поведения, поведение компульсивного переедания/вызывания рвоты, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, расстройства аппетита/вкуса, рвоту, тошноту, астму, рак, болезнь Паркинсона, синдром Кушинга, базофильную аденому, пролактиному, гиперпролактинемия, гипофизарную опухоль/аденому, заболевания гипоталамуса, воспалительное заболевание кишечника, дискинезию желудка, язвы желудка, синдром Фроэлиха, заболевание аденогипофиза, заболевания гипофиза, гипофункцию аденогипофиза, гиперфункцию аденогипофиза, гипоталамический гипогонадизм, синдром Каллмана (аносмия, гипосмия), функциональную или психогенную аменорею, гипопитуитаризм, гипоталамический гипотиреоз, гипоталамическую надпочечниковую дисфункцию, идиопатическую гиперпролактинемия, гипоталамические расстройства дефицита гормона роста, идиопатический дефицит роста, карликовость, гигантизм, акромегалию, нарушенные биологические и циркадные ритмы, нарушения сна, связанные с заболеванием, таким как неврологические расстройства, невропатическую боль, диабетическую невропатию и синдром беспокойных ног, заболевания сердца и легких, острую и застойную сердечную недостаточность, гипотензию, гипертензию, задержку мочи, остеопороз, стенокардию, инфаркт миокарда, ишемический или геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, язвы, аллергии, доброкачественную гипертрофию предстательной железы, хроническую почечную недостаточность, заболевание почек, нарушение толерантности к глюкозе, мигрень, эпизодическую мигрень, расстройства головной боли (такие как головная боль напряженного типа, кластерная головная боль, другие тригеминальные автономные цефалгии, другие первичные головные боли, такие как продолжительная гимекрания, вторичные головные боли, краниальная невралгия, или центральная или первичная лицевая боль), гипералгезию, боль, повышенную или преувеличенную чувствительность к боли, такую как гипералгезия, каузальгия или аллодиния, острую боль, боль от ожога, атипическую лицевую боль, нейропатическую боль, боль в спине, комплексный региональный болевой синдром I или II, боль при артрите, боль при спортивной травме, боль, связанная с инфекцией (например, ВИЧ), постхимиотерапевтическая боль, боль после инсульта, послеоперационную боль, невралгию, рвоту, насморк, рвотные состояния, связанные с висцеральной болью (такой как синдром раздраженного кишечника или стенокардия), недержание мочи мочевым пузырем (например, urgentное недержание), толерантность к наркотикам или отказ от наркотиков, расстройства сна, апноэ во сне, парасомнию, синдром смены часовых поясов, нейродегенеративные расстройства, комплекс расторможенности-деменции-паркинсонизма-амиотрофии, pallido-ponto-nigral дегенерация, эпилепсию, припадочные расстройства или другие заболевания, связанные с общей дисфункцией орексиновой системы.

В других воплощениях соединения, описанные в данной заявке, являются полезными в способе лечения расстройств, включая, но не ограничиваясь этим, расстройства сна, нарушения сна, включая усиление качества сна, улучшение качества сна, повышение эффективности сна, увеличение времени поддержания сна; увеличение отношения времени, в течение которого субъект спит, относительно времени, когда субъект пытается заснуть; улучшение засыпания; уменьшение латентного периода сна или наступления сна (время, необходимое для засыпания); снижение трудностей при засыпании; увеличение непрерывности сна; уменьшение количества пробуждений во время сна; уменьшение прерывистых просыпаний во время сна; снижение ночных возбуждений; уменьшение времени бодрствования после начального засыпания; увеличение общего количества сна; сокращение фрагментации сна; изменение времени, частоты или продолжительности стадий быстрого сна; изменение времени, частоты или продолжительности стадий медленного сна (таких как стадии 3 или 4); увеличение количества и процента 2-й стадии сна; продвижение медленного сна; усиление активности ЭЭГ-дельта во время сна; снижение ночных возбуждений, особенно ранних утренних пробуждений; увеличение бодрствования в дневное время; снижение дневной сонливости; лечение или снижение чрезмерной дневной сонливости; повышение удовлетворенности интенсивностью сна; улучшение поддержания сна; идиопатическую бессонницу; проблемы со сном; бессонницу, гиперсомнию, идиопатическую гиперсомнию, повторяемую гиперсомнию, наследственную гиперсомнию, нарколепсию, прерывистый сон, апноэ во сне, бодрствование, ночной миоклонус, перерывы быстрого сна, смену часовых поясов, нарушения сна у сменных работников, диссомнии, ночной страх, бессонницы, связанные с депрессией, расстройствами эмоционального фона/настроения, бо-

лезнью Альцгеймера или когнитивными расстройствами, а также хождение во сне и энурез, и расстройства сна, которые сопровождают старение; вечерняя спутанность при болезни Альцгеймера; состояния, связанные с циркадной ритмичностью, а также психические и физические расстройства, связанные с передвижением через часовые пояса и с чередующимися графиками сменной работы, состояния, вызванные лекарственными средствами, которые вызывают снижение быстрого сна в качестве побочного эффекта; фибромиалгии; синдромы, которые проявляются невозстанавливающим сном и болью в мышцах; апноэ сна, которое связано с респираторными нарушениями во время сна; состояния, которые являются результатом снижения качества сна; расширение обучения; увеличение памяти; увеличение сохранности памяти; расстройства пищевого поведения, связанные с чрезмерным потреблением пищи и связанными с этим осложнениями, компульсивные расстройства пищевого поведения, ожирение (по любой причине, или генетической, или вследствие окружения), расстройства, связанные с ожирением, включая переизбыток и нервную булимию, гипертензию, диабет, повышенную концентрацию инсулина в плазме и инсулинорезистентность, дислипидемию, гиперлипидемию, рак эндометрия, молочной железы, простаты и толстой кишки, остеоартрит, обструктивное апноэ во сне, желчекаменную болезнь, камни в желчном пузыре, заболевание сердца, аномальные сердечные ритмы и аритмии, инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, заболевание коронарного сердца, внезапную смерть, инсульт, поликистозное заболевание яичников, краниофарингиому, синдром Прадера-Вилли, синдром Фролиха, субъекты с дефицитом GH, нормальный вариант низкорослости, синдром Тернера и другие патологические состояния, показывающие снижение метаболической активности или снижение потреблению энергии в покое как процент общей безжировой массы, например, дети с острым лимфобластным лейкозом, метаболический синдром, также известный как синдром X, синдром инсулинорезистентности, нарушения репродуктивных гормонов, сексуальную и репродуктивную дисфункцию, такую как нарушенная фертильность, гипогонадизм у мужчин и гирсутизм у женщин, дефекты плода, связанные с ожирением у матери, расстройства перистальтики желудочно-кишечного тракта, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс, связанный с ожирением, респираторные расстройства, такие как синдром гиповентиляции, связанный с ожирением (пиквикский синдром), одышку, сердечно-сосудистые расстройства, воспаление, такое как системное воспаление сосудистой сети, атеросклероз, гиперхолестеринемию, гиперурикемию, боль в пояснице, заболевание желчного пузыря, подагру, рак почки, повышенный анестезиологический риск, снижение риска вторичных результатов ожирения, такое как снижение риска гипертрофии левого желудочка; заболевания или расстройства, при которых в мозге происходит аномальная осцилляторная активность, включая депрессию, мигрень, нейропатическую боль, болезнь Паркинсона, психоз или шизофрению, а также заболевания или расстройства, при которых возникает ненормальная связь активности, особенно через таламус; повышение когнитивной функции; усиление памяти; увеличение удержания памяти; повышение иммунного ответа; повышение иммунной функции; приливы; ночную потливость; продление срока жизни; шизофрению; расстройства, связанные с мышцами, которые контролируются ритмами возбуждения/релаксации, задаваемыми нервной системой, такие как сердечный ритм и другие расстройства сердечно-сосудистой системы; состояния, связанные с пролиферацией клеток, такие как вазодилатация или вазорестрикция и кровяное давление; рак; сердечную аритмию; гипертензию; хроническую сердечную недостаточность; состояний половой/мочевой системы; расстройства сексуальной функции и фертильности; адекватность почечной функции; чувствительность к анестетикам; расстройство настроения, такое как депрессия или более конкретно депрессивные расстройства, например, одиночные эпизодические или повторяющиеся большие депрессивные расстройства и дистимические расстройства, или биполярные расстройства, например, биполярное расстройство I, биполярное расстройство II и циклотимическое расстройство, расстройства настроения из-за общего медицинского состояния и индуцированные психоактивным веществом расстройства настроения; тревожные расстройства, включая острое стрессовое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническую атаку, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, социальную фобию, специфическую фобию, индуцированные психоактивным веществом расстройства настроения; тревожные расстройства, включая острое стрессовое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническую атаку, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, социальную фобию, специфическую фобию, вызванное веществом тревожное расстройство и тревожность из-за общего медицинского состояния; острые неврологические и психиатрические расстройства, такие как церебральные нарушения после сердечной шунтирующей хирургии и шунтирования, инсульта, ишемического инсульта, церебральной ишемии, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипоксии, остановки сердца, гипогликемического повреждения нейронов; хорею Хантингтона; боковой амиотрофический склероз; рассеянный склероз; окулярное повреждение; ретинопатию; когнитивные расстройства; идиопатическую и вызванную лекарственным препаратом болезнь Паркинсона; мышечные спазмы и расстройства, связанные с мышечной спастичностью, включая тремор, эпилепсию, судороги; когнитивные расстройства, включая деменцию (связанную с болезнью Альцгеймера, ишемией, травмой, сосудистыми проблемами или инсультом, заболеванием ВИЧ, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона,

болезнью Пика, болезнью Крейтцфельда-Якоба, перинатальной гипоксией, другими общими медицинскими состояниями или злоупотреблением психоактивными веществами); делирий, амнестические расстройства или возрастное когнитивное снижение; шизофрения или психоз, включая шизофрению (параноидальную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную), шизофрениформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, краткое психотическое расстройство, разделяемое психотическое расстройство, психотическое расстройство из-за общего медицинского состояния и психотическое расстройство, вызванное психоактивными веществами; расстройства и аддиктивные поведения, связанные с психоактивными веществами (включая вызванный веществом делирий, персистирующую деменцию, персистирующее амнестическое расстройство, психотическое расстройство или тревожное расстройство, толерантность, аддиктивное питание, зависимость или синдром отмены веществ, включая алкоголь, амфетамины, каннабис, кокаин, галлюциногены, летучие токсические вещества, никотин, опиоиды, фенциклидин, седативные средства, снотворные средства или анксиолитики); расстройства движения, включая акинезии и акинетико-ригидные синдромы (включая болезнь Паркинсона, вызванный лекарственными средствами паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, прогрессирующий супрануклеарный паралич, множественную системную атрофию, кортикобазальную дегенерацию, комплекс паркинсонизм-ALS (боковой амиотрофический склероз) деменция и кальцификацию базальных ганглиев), синдром хронической усталости, усталость, включая усталость при болезни Паркинсона, усталость при рассеянном склерозе, усталость, вызванную расстройством сна или расстройством циркадного ритма, паркинсонизм, вызванный лекарственными средствами (такой как паркинсонизм, индуцированный нейролептиками, нейролептический злокачественный синдром, вызванная нейролептиками острая дистония, вызванная нейролептиками острая акатизия, вызванная нейролептиками поздняя дискинезия и вызванный лекарственными препаратами постуральный тремор), синдром Жилиа де ла Туретта, эпилепсия и дискинезии, включая тремор (такой как тремор покоя, эссенциальный тремор, постуральный тремор и интенционный тремор), хорей (такая как хорей Сиденхама, болезнь Хантингтона, доброкачественная наследственная хорей, нейроакантоцитоз, симптоматическая хорей, хорей, вызванная лекарственными средствами, и гемибаллизм), миоклонус (включая генерализованный миоклонус и фокусный миоклонус), тики (включая простые тики, сложные тики и симптоматические тики), синдром беспокойных ног и дистония (включая генерализованную дистонию, такую как идиопатическая дистония, дистония, индуцированная лекарственными средствами, симптоматическая дистония и пароксимальная дистония, и очаговая дистония, такая как блефароспазм, оромандибулярная дистония, спастическая дисфония, спастическая кривошея, осевая дистония, дистоническая судорога писателя и гемиплегическая дистония); синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD); расстройство поведения; мигрень (включая мигреневую головную боль); недержание мочи; переносимость вещества, отмена вещества (включая такие вещества как опиаты, никотин, табачные изделия, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, седативные препараты, снотворные и т.д.); психоз; шизофрения; тревожность (включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство); расстройства настроения (включая депрессию, манию, биполярные расстройства); невралгия тройничного нерва; потеря слуха; шум в ушах; повреждение нейронов, включая окулярное повреждение; ретинопатия; макулярная дегенерация глаза; рвота; отек мозга; боль, включая острые и хронические болевые состояния, сильную боль, некупируемую боль, воспалительную боль, невропатическую боль, посттравматическую боль, боль в костях и суставах (остеоартрит), боль при повторяющемся движении, зубная боль, боль при раке, миофасциальная боль (мышечная травма, фибромиалгия), периоперационная боль (общая хирургия, гинекология), хроническая боль, невропатическая боль, посттравматическая боль, невралгия тройничного нерва, мигрень и мигреневая головная боль.

В других воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой расстройство пищевого поведения, ожирение, алкоголизм или алкогольное расстройство, злоупотребление или зависимость от лекарственного средства, расстройство сна, когнитивную дисфункцию при психиатрическом или неврологическом расстройстве, депрессию, тревожность, паническое расстройство, шизофрению, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорей Хантингтона, головную боль, мигрень, боль, желудочно-кишечные заболевания, эпилепсию, воспаления, иммунные заболевания, язвы, синдром раздраженного кишечника, диарею, гастроэзофагеальный рефлюкс, эндокринные заболевания, рак, гипертензию, расстройство поведения, расстройство настроения, маниакальную депрессию, деменцию, сексуальное расстройство, психосексуальное расстройство и заболевание почек.

В других воплощениях заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой зависимость от веществ (включая рецидив), паническое расстройство, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, боль, депрессию, сезонное аффективное расстройство, расстройство пищевого поведения или гипертензию.

Таким образом, в конкретных воплощениях в настоящей заявке предложены способы: улучшения качества сна; усиления поддержания сна; увеличения периода сна во время сновидений (REM); увеличение фазы 2 сна; уменьшения фрагментации паттернов сна; лечения бессонницы; усиления когнитивной функции; улучшения сохранения в памяти; лечения или контроля ожирения; лечения или контроля депрессии; лечения, контроля, улучшения или снижения риска эпилепсии, включая отсутствие эпилепсии;

лечения или контроля боли, включая нейропатическую боль; лечения или контроля болезни Паркинсона; лечения или контроля психоза; или лечения, контроля, улучшения или снижения риска шизофрении у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Полагают, что антагонизм орексина-1 медицински показан для лечения вышеперечисленных состояний. Под антагонизмом понимают блокирование рецептора, в этом случае, орексинового рецептора, без побуждения его трансдуцировать сигнал. То есть антагонизм приводит к блокировке активации эндогенного или экзогенного лиганда или вызыванию антагонизма рецептора.

Обычный специалист в данной области сможет оценить любое соединение, раскрытое и приведенное в формуле изобретения в данной заявке, в отношении эффективности модулирования орексинового рецептора и в различных клеточных тестах с использованием процедур, описанных выше, или находящихся в научной литературе. Соответственно, обычный специалист в данной области может получить и оценить любое из соединений, заявленных в формуле изобретения, без чрезмерного экспериментирования. Любое соединение, которое, как было обнаружено, является эффективным модулятором, агонистом или антагонистом, может быть аналогичным образом протестировано на животных моделях и в клинических испытаниях на людях с использованием навыков и опыта исследователя для определения дозировок и режимов лечения.

В определенных воплощениях заявка включает способ осуществления фармацевтической деятельности путем определения подходящего препарата и дозировки соединения по настоящему изобретению для лечения или предупреждения любого из заболеваний или состояний, как описано в данной заявке, осуществления терапевтического профилирования идентифицированных препаратов на эффективность и токсичность у животных, и обеспечение сети дистрибуции для продажи идентифицированного препарата как имеющего приемлемый терапевтический профиль. В определенных воплощениях способ также включает обеспечение группы продаж для продвижения препарата на рынок среди поставщиков медицинских услуг.

В определенных воплощениях заявка включает способ осуществления фармацевтической деятельности путем определения подходящего препарата и дозировки соединения по настоящему изобретению для лечения или предупреждения любого из заболеваний или состояний, как описано в данной заявке, и лицензирования третьей стороне прав на дальнейшую разработку и продажу препарата.

Термин "поставщики медицинских услуг" относится к индивидуумам или организациям, которые поставляют медицинские услуги человеку, сообществу и т.д. Примеры "поставщиков медицинских услуг" включают врачей, больницы, центры совместного проживания с постоянным уходом за пожилыми людьми, учреждения с квалифицированным сестринским уходом, учреждения по уходу за больными с подострыми состояниями, клиники, многопрофильные клиники, отдельные амбулаторные центры, организации по обеспечению услуг здравоохранения на дому и страховые медицинские организации.

Лекарственные комбинации

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в фармацевтических композициях или способах в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами для лечения заболеваний и расстройств, описанных в данной заявке. Другие дополнительные активные ингредиенты включают другие терапевтические средства или агенты, которые смягчают побочные эффекты терапий целевых мишеней заболевания. Такие комбинации могут служить для увеличения эффективности, облегчения других симптомов заболевания, уменьшения одного или более побочных эффектов или уменьшения требуемой дозы соединения по изобретению. В определенных воплощениях такая комбинация обеспечивает аддитивный эффект, где аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов индивидуального введения соединения по настоящему изобретению и одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других воплощениях такая комбинация обеспечивает синергический эффект, при котором терапевтический эффект превышает сумму каждого из эффектов индивидуального введения соединения по настоящему изобретению и одного или более дополнительных терапевтических агентов.

Дополнительные активные ингредиенты могут быть введены в виде отдельной от соединения по настоящему изобретению фармацевтической композиции или могут быть включены в единую фармацевтическую композицию с соединением по настоящему изобретению. Дополнительные активные ингредиенты могут быть введены одновременно с, перед или после введения соединения по настоящему изобретению. Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьироваться, так чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения целевого терапевтического ответа у конкретного субъекта, такого как пациент, где композиция и путь введения не являются токсичными для субъекта.

Комбинационные агенты, включающие дополнительные активные ингредиенты, представляют собой ингредиенты, которые являются известными или, как обнаружено, являются эффективными для лечения заболеваний и расстройств, описанных в данной заявке, включая соединения, активные в отношении другой мишени, ассоциированной с заболеванием. Например, композиции и препараты по настоящему изобретению, а также способы лечения также могут содержать другие лекарственные средства или

фармацевтические препараты, например, другие активные агенты, полезные для лечения или паллиативного лечения целевых заболеваний или связанных симптомов или состояний. Например, дополнительные активные ингредиенты включают ингредиенты, которые, как известно, являются полезными для улучшения качества сна и предупреждения и лечения расстройств сна и нарушений сна, противодиабетические агенты, сердечно-сосудистые терапевтические средства, агенты против ожирения, другие антагонисты орексинового рецептора, лекарственные средства для лечения боли, антидепрессанты, антианксиолитики, агенты, усиливающие когнитивную функцию, терапевтические средства против болезни Альцгеймера и другие активные ингредиенты. Иллюстративные активные фармацевтические ингредиенты и другие терапевтические средства, которые являются подходящими для комбинирования с соединениями, описанными в настоящей заявке, включают ингредиенты и средства, перечисленные в публикации РСТ № WO2008/147518 на страницах 23-29, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки. Фармацевтические композиции любого соединения, описанного в данной заявке, могут дополнительно содержать один или более таких активных агентов, и способы лечения могут дополнительно включать введение эффективного количества одного или более таких активных агентов.

Примеры

Следующие примеры предложены для иллюстрации, но не для ограничения заявки. Специалисту в данной области будет понятно, что следующие синтетические реакции и схемы могут быть модифицированы путем выбора подходящих исходных веществ и реагентов с целью получения других соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) или их фармацевтически приемлемой соли.

Пример 1. Синтетические протоколы

Иллюстративные химические соединения, полезные в способах по настоящему изобретению, далее будут описаны посредством ссылки на иллюстративные синтетические схемы их общего получения ниже и последующие конкретные примеры. Специалистам будет понятно, что для того, чтобы получить различные соединения по настоящему изобретению, исходные вещества могут быть выбраны подходящим образом так, что наиболее желательные заместители будут сохранены в реакционной схеме с или без защиты, как это является подходящим для получения целевого продукта. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо наиболее желательного заместителя подходящую группу, которая может быть сохранена в реакционной схеме с заменой при необходимости целевым заместителем. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что превращения, показанные на схемах ниже, могут быть осуществлены в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных боковых групп. Каждую из реакций, изображенных на общих схемах, предпочтительно осуществляют при температуре от примерно 0°C до температуры флегмообразования используемого органического растворителя. Если не указано иное, переменные являются такими, как определено выше в отношении Формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va). Изотопно меченные соединения, как описано в данной заявке, получают согласно способам, описанным ниже, с использованием подходящим образом меченных исходных веществ. Такие вещества обычно доступны у коммерческих поставщиков радиоактивно меченных химических реагентов.

Термины и сокращения:

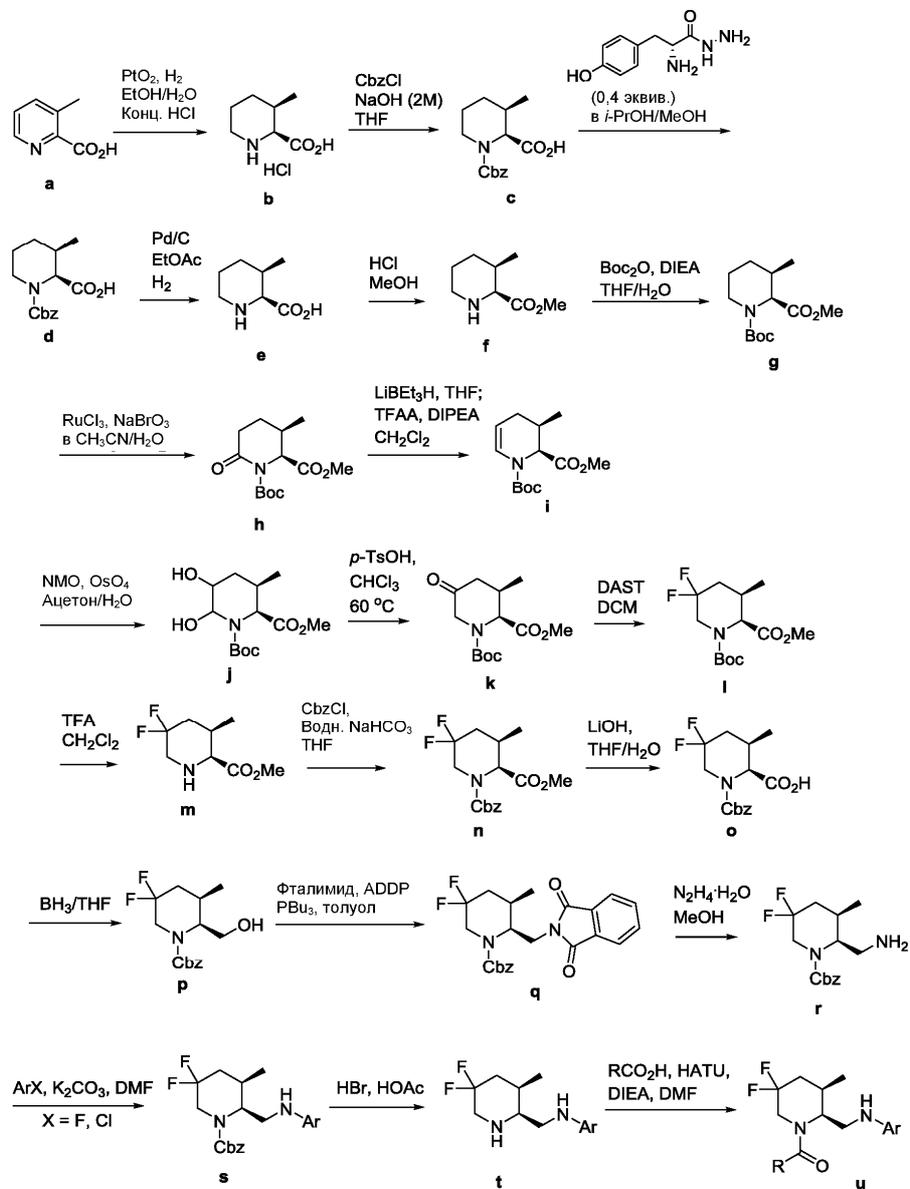
| | |
|-------|-------------------------------|
| ACN | ацетонитрил; |
| водн. | водный; |
| атм. | атмосферное давление; |
| Вос | <i>трет</i> -бутоксикарбонил; |

| | |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Boгах | ди-натрия тетраборат, или натрия борат, или натрия |
| тетраборат; | |
| Cbz | бензилоксикарбонил; |
| CDI | 1,1'-карбонилдиимидазол; |
| DAST | диэтиламиносеры трифторид |
| dba | дибензилиденацетон; |
| DCM | дихлорметан; |
| DEA | диэтиламин; |
| DIBAL-H | диизобутилалюминия гидрид; |
| DIPEA | диизопропилэтиламин; |
| DME | 1,2-диметоксиэтан; |
| DMF | N,N-диметилформамид; |
| DMSO | диметилсульфоксид; |
| Et ₂ O | диэтиловый простой эфир; |
| EtOAc | этилацетат; |
| EtOH | этанол; |
| экв. или эквив. | эквивалент; |
| ч | час(ы); |
| | HATU 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3- тетраметилурония гексафторфосфат; |
| HBTU | O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат |
| HPLC | высокоэффективная жидкостная хроматография; |
| LCMS | жидкостная хроматография-масс-спектрометрия; |
| LDA | лития диизопропиламид; |
| LiHMDS | лития бис(триметилсилил)амид; |
| MeOH | метанол; |
| мин | минута(ы); |
| MS | масс-спектрометрия; |
| MW | микроволна(ы); |
| NH ₄ OAc | аммония ацетат; |
| ЯМР | ядерно-магнитный резонанс; |
| ох | окисление; |
| фунтов на кв. дюйм | фунтов на квадратный дюйм; |
| колич. | количественно; |
| RCM | обмен с замыканием цикла; |
| к.т. | комнатная температура; |
| насыщ. | насыщенный; |
| SFC | надкритическая флюидная хроматография; |
| ТЗР | пропилфосфониевый ангидрид; |
| TFA | трифторуксусная кислота; |
| THF | тетрагидрофуран; |
| TLC | тонкослойная хроматография; |
| TMEDA | тетраметилэтилендиамин; |
| UPLC | сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография. |

Общая синтетическая схема

В некоторых воплощениях соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) по настоящему изобретению, где оба из X и X' представляют собой F, и Z представляет собой NR², могут быть получены согласно общей синтетической схеме, показанной на Схеме 1.

Схема 1



В некоторых воплощениях соединения формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) по настоящему изобретению, где X представляет собой F, X' представляет собой H, и Z представляет собой NR², могут быть получены согласно общей синтетической схеме, показанной на Схеме 2.

1-(Бензилоксикарбонил)-3-метилпиперидин-2-карбоновая кислота (с)

Соединение b (79 г, 0,44 моль) растворяли в 2 М NaOH/THF (1/1 об./об., 1500 мл) и охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли бензилхлорформат (113 г, 0,67 моль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления THF и затем экстрагировали толуолом (3×100 мл) для удаления избытка CbzCl и бензилового спирта. Органический слой отбрасывали. Водный слой подкисляли (pH около 2) с помощью конц. HCl и продукт экстрагировали EtOAc (150 мл × 4), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное бесцветное масло медленно отверждалось (103 г, 84%), и его использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР(CDCl₃, 400 МГц) δ 7.40-7.37 (m, 5H), 5.19 (ш, 2H), 4.95-4.72 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 1.93-1.53 (m, 5H), 1.20-1.05 (ш, 3H). ESI-MS (m/z): 263.93 [M+1]⁺.

(2S,3R)-1-(Бензилоксикарбонил)-3-метилпиперидин-2-карбоновая кислота (d)

Соединение c (55 г, 0,20 ммоль) растворяли в i-PrOH (400 мл). Добавляли D-тирозина гидразид (23 г, 0,12 моль) с получением гетерогенной смеси, которую нагревали до температуры флегмообразования. Порциями по 100 мл добавляли MeOH до тех пор, пока не образовывался однородный раствор. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при этой температуре, в процессе выпаривая некоторое количество MeOH. Когда реакционная смесь начинала становиться немного непрозрачной, нагрев выключали и реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. при интенсивном перемешивании, что давало вязкую суспензию. Реакционную смесь фильтровали и промывали i-PrOH (100 мл) с получением бесцветного твердого вещества (примерно 40 г, ее примерно 94%). Перекристаллизация из IPA/MeOH давала бесцветное твердое вещество (36 г, более 99% ее, 38%).

Бесцветное твердое вещество растворяли в EtOAc (400 мл) и промывали 1 М HCl (100 мл × 3), расолом (100 мл) и сушили над MgSO₄. Удаление растворителя при пониженном давлении давало бесцветное масло в качестве соединения d (более 99% ее, 21 г), которое медленно отверждалось.

(2S,3R)-3-метилпиперидин-2-карбоновая кислота (e)

К раствору соединения d (51 г, 0,18 моль) в EtOAc в атмосфере аргона добавляли кат. 10% Pd/C. Из реакционной смеси откачивали воздух и продували и водородом (2×) из шара, и затем перемешивали с шаром H₂ до тех пор, пока исходное вещество не израсходовалось, как оценивали с помощью обращенно-фазной аналитической HPLC (~30 ч). Реакционную смесь фильтровали через целит. Целит хорошо промывали горячим MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения e в виде практически бесцветного твердого вещества (25,5 г, 99%), которое использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 3.58 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.91-1.62 (m, 4H), 1.16 (d, 3H).

(2S,3R)-метил 3-метилпиперидин-2-карбоксилат, хлоридная соль (f)

Избыток HCl в MeOH (из AcCl и MeOH) добавляли к неочищенному аминокислотному соединению e (25,5 г) из предыдущей стадии и раствор нагревали до температуры флегмообразования до тех пор, пока исходное вещество не было потреблено. Аликвоту отбирали через 12 ч и концентрировали в вакууме, ¹H-ЯМР неочищенной смеси указывала на полное превращение. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (34 г, 100%-ный выход), которое использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 4.22 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.10-3.0 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.97-1.70 (m, 4H), 1.03 (d, 3H).

(2S,3R)-1-трет-бутил-2-метил-3-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилат (g)

К раствору неочищенной соли соединения f (34 г, 0,176 моль) из предыдущей стадии в THF (350 мл) / H₂O (250 мл) при 0°C добавляли DIEA (92 мл, 3 экв.), затем добавляли CO₂O (76 г, 2 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение ночи и перемешивали в течение ~24 ч. Затем реакционную смесь концентрировали для удаления THF, и затем разбавляли EtOAc, и промывали 1М HCl (3×), NaHCO₃ (1×), расолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученное неочищенное бесцветное масло было загрязнено CO₂O, но его использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 4.65 (ушир s, 1.0H), 4.0-3.9 (m, 1.0H), 3.69 (s, 3.0H), 3.3-3.15 (m, 1.0H), 1.9-1.8 (m, 1.0H), 1.8-1.65 (m, 1.0H), 1.65-1.5 (m, 3.0H), 1.44 (s, 9.0H), 1.01 (d, 3.0H) м.д.; ESI-MS (m/z): 280.89 [M+Na]⁺.

(2S,3R)-1-трет-бутил-2-метил-3-метил-6-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилат (h)

К раствору неочищенного карбаматного соединения g из предыдущей стадии и RuCl₃ (400 мг, 1 мол.%) в CH₃CN (150 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор NaBrO₃ (42 г, 0,28 моль) в воде (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч и затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NaHSO₃, расолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенное масло очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (39,2 г, -79% от e). ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 4.45 (d, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.6-2.5 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 2H), 1.7-1.62 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.96 (d, 3H).

(2S,3R)-1-трет-бутил-2-метил-3-метил-3,4-дигидропиперидин-1,2(2H)-дикарбоксилат (i)

К раствору соединения h (39,2 г, 0,145 моль) в THF (400 мл) при -78°C по каплям добавляли

LiEt₃H (1,0 М в THF, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 ч и затем гасили насыщ. водн. NH₄Cl и нагревали до к.т. и разбавляли EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали.

К раствору полученного неочищенного бесцветного масла в CH₂Cl₂ (1 л) при -78°С добавляли DIEA (101 мл, 4 экв.), затем по каплям добавляли TFAA (41 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 3 ч и затем медленно нагревали до к.т. и контролировали исчезновение исходного вещества посредством тонкослойной хроматографии. Когда считали, что реакция завершилась, реакционную смесь охлаждали до 0°С и гасили насыщ. водн. NaHCO₃. Слои разделяли. Органический слой промывали NaHCO₃, рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка на SiO₂ (EtOAc/гекс.) давала указанное в заголовке соединение в виде практически бесцветного масла, которое отверждалось (33 г, 89%). ¹H-ЯМР (D₆-DMSO, 400 МГц) δ 6.7 (ушир dd, 1H), 4.85 (dt, 1H), 4.52 (dd, 1H), 3.67 (s, 1.6H), 3.63 (s, 1.4H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.7-1.6 (m, 1H), 1.45 (s, 4.5H), 1.4 (s, 4.5H), 1.05 (dd, 3H).

(2S,3R)-1-трет-бутил-2-метил-5,6-дигидрокси-3-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилат (j)

К раствору енамидного соединения i (33 г, 0,13 моль) и NMO (23 г, 0,19 моль) в ацетоне (300 мл) и H₂O (200 мл) при 0°С добавляли OsO₄ (4 мас.% в H₂O, 1 мол.%). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение ночи, после чего на основании анализа тонкослойной хроматографией считали, что реакция была завершена. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHSO₃ и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NaHSO₃, рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением неочищенного диола в виде практически бесцветного твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки (35,9 г). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 5.86 (ушир s, 1.0H), 5.37 (ушир s, 1.0H), 4.67 (d, 1.0H), 4.05 (d, 1.0H), 3.90-3.83 (m, 1.0H), 3.62 (s, 3.0H), 2.67 (ушир s, 1.0H), 1.58-1.51 (m, 1.0H), 1.41-1.36 (m, 1.0H), 1.35 (s, 9.0H), 0.88 (d, 3.0H) м.д.; ESI-MS (m/z): 312.90 [M+Na]⁺.

(2S,3R)-1-трет-бутил-2-метил-3-метил-5-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилат (k)

К раствору неочищенного диольного соединения j в CHCl₃ (0,8 л) добавляли p-TsOH (200 мг). Реакционную смесь нагревали до 60°С и контролировали исчезновение исходного вещества с помощью анализа TLC (1-3 ч). Реакционную смесь охлаждали до к.т. и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (2×), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный кетон очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (31,1 г, 88% за 2 стадии). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 4.8 (ушир s, 0.6H), 4.6 (ушир s, 0.4H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.60-2.3 (m, 3H), 1.48 (ушир s, 9H). 1.12 (ушир s, 3H).

(2S,3R)-1-трет-бутил-2-метил-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилат (l)

DAST (64 г, 0,4 моль) добавляли к раствору соединения k (31,1 г, 0,11 моль) в CH₂Cl₂ (110 мл) при 0°С. После перемешивания в течение ночи при к.т. реакционную смесь осторожно гасили в смеси CH₂Cl₂/насыщ. водн. NaHCO₃ при 0°С и затем нагревали до к.т. Слои разделяли и органический слой промывали насыщ. водн. NaHCO₃, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде практически бесцветного масла (26,8 г, 79%). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 4.9 (ушир s, 0.6H), 4.65 (ушир s, 0.4H), 4.33-4.18 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.7-3.55 (m, 1H), 2.283 (ушир s, 1H), 2.1-1.86 (ш, 2H), 1.49 (s, 9H). 1.2 (d, 3H).

(2S,3R)-Метил-5, 5-дифтор-3-метилпиперидин-2-карбоксилат (m)

К раствору соединения l (10 г, 0,034 моль) в CH₂Cl₂ (150 мл) при 0°С добавляли TFA (50 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и контролировали исчезновение исходного вещества с помощью анализа TLC (3-4 ч). После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 4.22 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.10-3.0 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.97-1.70 (m, 4H), 1.03 (d, 3H).

(2S,3R)-1-Бензил-2-метил-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1,2-дикарбоксилат (n)

К раствору неочищенного соединения m в THF/насыщ. водн. NaHCO₃ (400 мл, 1:1 об./об.) при 0°С добавляли CbzCl (14,6 г, 0,085 моль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение ночи и затем разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде практически бесцветного масла (10,7 г, 96% за 2 стадии). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7.5-7.3 (m, 5H), 5.3-5.1 (m, 2H), 5.0-4.9 (m, 0.6H), 4.85-4.75 (m, 0.4H), 4.5-4.35 (m, 1H), 3.8-3.8 (m, 3H), 3.7-3.5 (m, 1H), 2.4-2.25 (m, 1H), 2.2-1.9 (m, 2H), 1.15-1.0 (m, 3H).

(2S,3R)-1-(Бензилоксикарбонил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-карбоновая кислота (o)

К раствору соединения n (10,7 г) в THF (150 мл) при 0°С добавляли 1М LiOH (100 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и подкисляли 1М HCl до pH ~3. Слои разделяли и органическую фазу промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и

концентрировали в вакууме с получением практически бесцветного масла. Неочищенную кислоту (9,8 г, 96%) использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7.4-7.3 (m, 5H), 5.3-5.1 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 1H), 3.78-3.5 (m, 1H), 2.35-2.2 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.0-1.85 (m, 1H), 1.15 (t, 3H).

(2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (p)

К раствору соединения o (9,8 г, 0,031 моль) в THF (100 мл) при 0°C добавляли ВН₃/THF (1,0 М, 47 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и контролировали с помощью обращенно-фазной HPLC. Добавляли дополнительное количество ВН₃/THF (15 мл). По прошествии дополнительных 6 ч HPLC указывала на потребление исходного вещества. Реакционную смесь гасили MeOH и концентрировали в вакууме. Неочищенное бесцветное масло переносили в EtOAc и промывали 1M HCl (2×), рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8,8 г, 94%) в виде бесцветного масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ESI-MS (m/z): 300.29 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (D₆-DMSO, 400 МГц) δ 7.4-7.3 (m, 5H), 5.2-5.1 (q, 2H), 4.85-4.7 (m, 1H), 4.5 (d, 0.36H), 4.25-4.1 (m, 1.64H), 3.8-3.7 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.5-3.2 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 2H), 1.0 (ушир s, 3H).

(2S,3R)-бензил-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (q)

К раствору неочищенного соединения p (8,8 г, 0,03 моль) в сухом толуоле (100 мл) добавляли ADDP (14,9 г, 0,059 моль), затем добавляли PBu₃ (17,9 г, 0,089 моль). После перемешивания при к.т. в течение 45 мин добавляли фталимид (6,5 г, 0,044 моль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. По прошествии 12 ч исходное спиртовое соединение p было потреблено, как оценивали с помощью анализа обращенно-фазной аналитической HPLC. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через набивку SiO₂ (промывали толуолом) и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное масло очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения (11 г, ~87%), загрязненного фталимидом. [Фталимид можно было удалить путем растворения в EtOAc и промывки 1M NaOH, но его удаляли далее на следующей стадии.] ESI-MS (m/z): 429.40 [M+1]⁺. ¹H-ЯМР (D₆-DMSO, 400 МГц) δ 7.9-7.8 (m, 4H), 7.35-7.2 (m, 2H), 7.18-7.1 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.85-4.7 (m, 1.5H), 4.5 (d, 1H), 4.48-4.35 (m, 0.5H), 4.25-4.1 (m, 2H), 3.7-3.45 (m, 2H), 2.25-2.0 (m, 3H), 1.1 (t, 3H).

(2S,3R)-Бензил 2-(аминометил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (r)

К раствору соединения q (11 г, 23 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли гидразин (6,2 мл, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч, после чего исходное вещество было потреблено, как оценивали с помощью анализа обращенно-фазной аналитической HPLC. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток переносили в EtOAc и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (4×), рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6,9 г, 90%) в виде бледно-желтого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ESI-MS (m/z): 299.3 [M+1]⁺.

(2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (s)

(Синтетическая процедура приведена для соединения, в котором ArX представляет собой 2-Cl-5-CF₃-пиримидин). К смеси неочищенного аминного соединения r (2,2 г, 7,4 ммоль) и K₂CO₃ (2 г, 14,8 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 2-Cl-5-CF₃-пиримидин (2 г, 11,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч, после чего судили о потреблении исходного вещества, как было показано обращенно-фазной аналитической HPLC. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (3×), рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (2,4 г, 75%). ESI-MS (m/z): 445.4 [M+1]⁺.

(2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ия бромид (t)

(Синтетическая процедура приведена для соединения, в котором Ar представляет собой 5-CF₃-пиримидин). Карбаматное соединение s (2,4 г, 5,4 ммоль) добавляли к 30%-ному HBr в HOAc (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. (1-3 ч) до тех пор, пока исходное вещество не было потреблено, как оценивали с помощью анализа HPLC. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены (2,1 г, ~100 %) и ее использовали без очистки. ¹H-ЯМР (D₆-DMSO, 400 МГц) δ 9.7 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.7 (s, 2H), 8.15 (t, 1H), 3.92-3.7 (m, 1H), 3.7-3.5 (m, 4H), 2.4-2.05 (m, 3H), 1.1 (d, 3H).

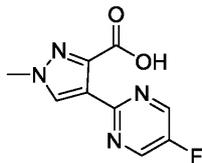
Соединение (u)

К раствору соединения t, НАТУ (1,5 экв.) и карбоновой кислоты (1,2 экв.) в DMF добавляли DIEA (3 экв.). Когда исходный амин был потреблен, как оценивали с помощью HPLC (в пределах от 30 мин до 24 ч в зависимости от использованной кислоты), реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. водн. NaHCO₃, рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали

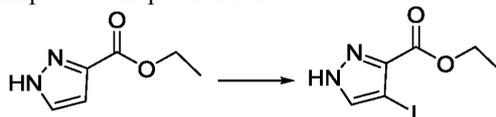
посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением целевого соединения.

Иллюстративные карбоновые кислоты включают соединения аа-св.

Соединение аа: 4-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

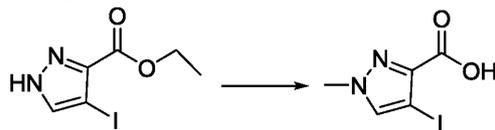


Стадия 1: этил-4-йод-1H-пиразол-3-карбоксилат



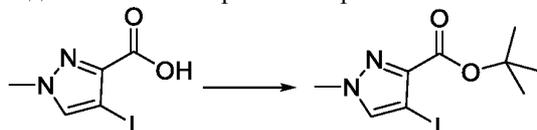
К раствору этил-1H-пиразол-3-карбоксилата (2 г, 14,3 моль, 1,0 экв.) и I₂ (3,6 г, 14,3 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (14 мл) добавляли CAN (1,6 г, 2,86 ммоль, 0,2 экв.) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и протекание реакции контролировали посредством обращенно-фазной аналитической HPLC. Когда исходное вещество было потреблено, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества, которое медленно выливали в насыщенный раствор Na₂S₂O₃ и H₂O (1:1) при перемешивании. Светло-желтую суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали H₂O. Полученное практически бесцветное твердое вещество сушили в вакууме и использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 4.46 (q, J=7,2 Цг, 2H), 1.45 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: 4-йод-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



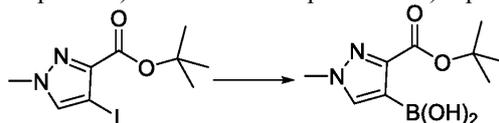
NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 0,72 г, 18 ммоль, 1,2 экв.) порциями добавляли к смеси этил-4-йод-1H-пиразол-3-карбоксилата (4,2 г, 15 ммоль, 1,0 экв.) и безводного THF (15 мл) при 0°C. Когда добавление NaH завершали, смесь перемешивали в течение последующих 30 мин при 0°C и 1 ч при к.т. Смесь повторно охлаждали до 0°C и затем добавляли MeI (1,0 мл, 16,5 ммоль, 1,1 экв.). Когда реакционная смесь отверждалась, холодную баню удаляли и смесь поддерживали при к.т. в течение 1 ч. Когда исходное вещество было потреблено, как оценивали с помощью аналитической HPLC, медленно добавляли H₂O (0,5 мл) для гашения реакции, и затем медленно при перемешивании добавляли раствор NaOH (2 М, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при к.т. до завершения гидролиза сложного эфира (~1-2 ч). Светло-желтую суспензию фильтровали и полученное желтое твердое вещество собирали. Фильтрат концентрировали в вакууме и затем промывали гексанами для удаления минерального масла. Полученный водный слой и твердое вещество собирали и подкисляли 6 н. HCl до pH 1-2. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанной в заголовке кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 3: трет-бутил-4-йод-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат



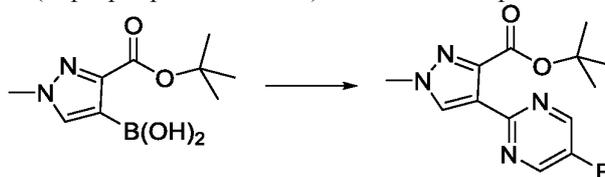
К смеси неочищенной 4-йод-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (3,1 г, 12,5 ммоль) и THF (15 мл) добавляли трет-БуОН (1,2 мл, 12,5 моль, 1,0 экв.) и DMAP (0,30 г, 2,5 ммоль, 0,2 экв.), затем порциями добавляли (Вос)₂O (3,5 г, 16,2 моль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и реакцию контролировали с помощью аналитической HPLC. Когда кислота была потреблена, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества, которое растворяли в EtOAc. Полученный органический раствор промывали 2 н. HCl (3×), H₂O, рассолом и сушили (Na₂SO₄). Растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

Стадия 4: (3-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бороновая кислота



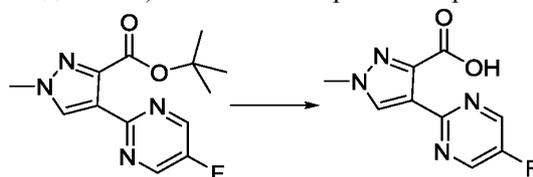
К раствору неочищенного трет-бутил 4-йод-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (1,6 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв.) и B(Oi-Pr)_3 (1,8 мл, 7,7 ммоль, 1,5 экв.) в безводном THF (6 мл) при -78°C в атмосфере аргона по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5М, 3,6 мл, 9,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C и контролировали с помощью аналитической HPLC на исчезновение исходного вещества. После завершения (1-2 ч) медленно добавляли H_2O (5 мл) для гашения реакции и полученную смесь медленно нагревали до к.т. Затем смесь медленно выливали в 2 н. раствор HCl для доведения pH до 2~3. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенной бороновой кислоты в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 5: трет-бутил-4-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат



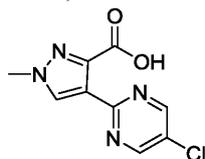
К неочищенной бороновой кислоте, полученной на прошлой стадии, добавляли смесь $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (5:1, 9 мл), K_2CO_3 (1,0 г, 7,7 ммоль, 1,5 экв.) и 2-хлор-5-фторпиримидин (0,76 мл, 6,1 ммоль, 1,2 экв.). Смесь дегазировали и затем добавляли $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,18 г, 0,13 ммоль, 0,025 экв.). Смесь дегазировали и затем нагревали в течение ночи на 80°C масляной бане в атмосфере аргона. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через набивку целита для удаления K_2CO_3 и Pd . Осадок на фильтре промывали толуолом. Фильтрат разбавляли толуолом, промывали H_2O и слои разделяли. Водный слой экстрагировали толуолом (2×). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного янтарного масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ESI-MS (m/z): 278.58 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 6: 4-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

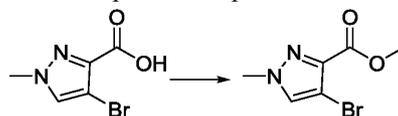


К раствору неочищенного трет-бутилового сложного эфира, полученного на предыдущей стадии, в DCM (2 мл) добавляли TFA (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т., контролировали с помощью аналитической HPLC на исчезновение исходного вещества (3-4 ч). После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества в виде темного масла. Добавляли толуол и реакцию смесь концентрировали в вакууме для удаления остаточной TFA . Неочищенное масло охлаждали до 0°C и добавляли MeOH при перемешивании. Быстро образовывалась суспензия, и ее перемешивали в течение последующего 1 ч. Суспензию фильтровали и промывали холодным MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде практически бесцветного твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $d\text{-DMSO}$) δ 14.80 (широкий, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 4.00 (s, 3H); ESI-MS (m/z): 222.79 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение аб: 4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

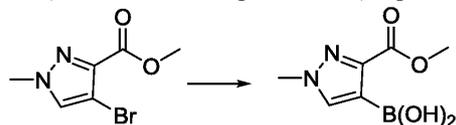


Стадия 1: метил 4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат



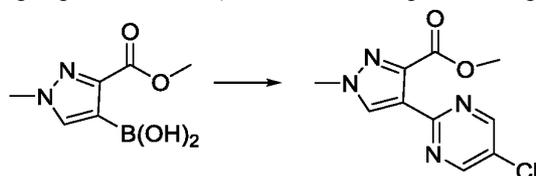
NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 11,3 г, 282 ммоль, 3,0 экв.) порциями добавляли к смеси 4-бром-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (18 г, 94,2 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DMF (200 мл) при 0°C в защитной атмосфере аргона. После завершения добавления NaH смесь перемешивали в течение последующих 30 мин при 0°C и 1 ч при к.т. Смесь повторно охлаждали до 0°C и затем добавляли MeI (24 мл, 377 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. NaHCO₃ раствором и сушили над Na₂SO₄. Органические слои концентрировали с получением неочищенного соединения в виде твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Стадия 2: (3-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновая кислота



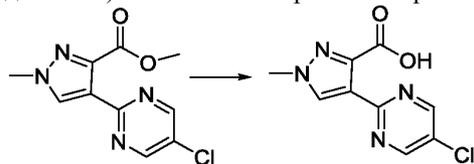
(3-(Метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для (3-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты, с использованием метил-4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата.

Стадия 3: метил-4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат



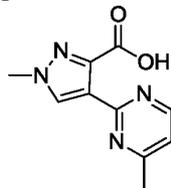
К неочищенной бороновой кислоте (0,86 г, 4,14 ммоль), полученной на предыдущей стадии, добавляли смесь диоксан/Н₂O (4:1, 42 мл), K₂CO₃ (1,714 г, 12,41 ммоль, 3,0 экв.) и 2,5-дихлорпиримидин (0,74 г, 4,14 ммоль, 1,2 экв.). Смесь дегазировали и затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,48 г, 0,41 ммоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и затем нагревали в течение ночи на 80°C масляной бане в атмосфере аргона. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через набивку целита для удаления K₂CO₃ и Pd. Осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат разбавляли EtOAc и промывали H₂O и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта. ESI-MS (m/z): 252.97 [M+1]⁺.

Стадия 4: 4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

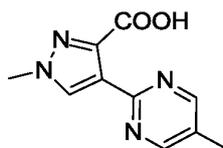


Метил-4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат (0,22 г, 0,873 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaOH (1.0 M, 4 мл, 5.0 экв.). Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь подкисляли до pH~2. Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенное вещество экстрагировали MeOH. Растворитель удаляли и полученную кислоту сушили в вакууме на следующей стадии без дальнейшей очистки. ESI-MS (m/z): 239.03 [M+1]⁺.

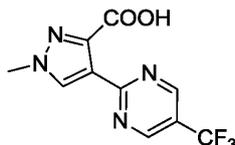
Соединение ас: 1-метил-4-(4-метилпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



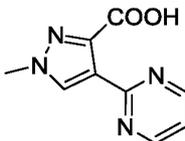
Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты, с использованием (3-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты и 2-хлор-4-метилпиримидина. ESI-MS (m/z): 219.0 [M+1]⁺.

Соединение ad: 1-метил-4-(5-метилпириимидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

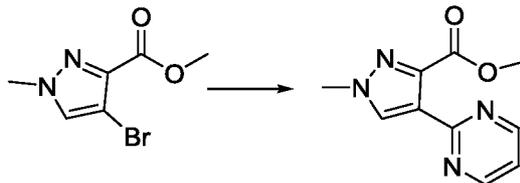
Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 4-(5-хлорпириимидин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты, с использованием (3-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бороновой кислоты и 2-хлор-5-метилпириимидина. ESI-MS (m/z): 219.0 [M+1]⁺.

Соединение ae: 1-метил-4-(5-(трифторметил)пириимидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 4-(5-хлорпириимидин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты, с использованием (3-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бороновой кислоты и 2-хлор-5-(трифторметил)пириимидина. ESI-MS (m/z): 272.95 [M+1]⁺.

Соединение af: 1-метил-4-(пириимидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

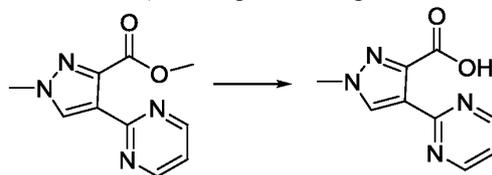
Стадия 1: метил-1-метил-4-(пириимидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат



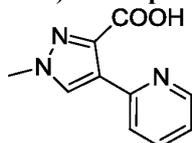
Смесь метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (1,5 г, 6,84 ммоль, 1,0 экв.), 2-(трибутилстаннил)пириимидина (2,4 мл, 7,52 ммоль, 1,1 экв.), CsF (2,1 г, 13,67 ммоль, 2,0 экв.), Pd(PPh₃)₄ (0,79 г, 0,68 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (0,13 г, 0,68 ммоль, 0,1 экв.) в DMF (120 мл) дегазировали в течение 10 мин и затем нагревали в течение ночи на масляной бане при 110°C. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения смеси охлаждали и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в EtOAc и промывали насыщ. NaHCO₃ и рассолом.

Растворитель удаляли с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью силикагеля с получением целевого продукта. ESI-MS (m/z): 218.99 [M+1]⁺.

Стадия 2: 1-метил-4-(пириимидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота



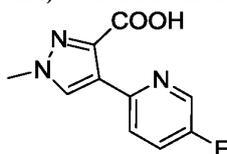
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 4-(5-хлорпириимидин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты, с использованием метил-1-метил-4-(пириимидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата. ESI-MS (m/z): 204.96 [M+1]⁺.

Соединение ag: 1-метил-4-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

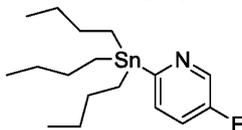
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и 2-(трибутил-

станнил)пиридина. ESI-MS (m/z): 203.93 [M+1]⁺.

Соединение ah: 4-(5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

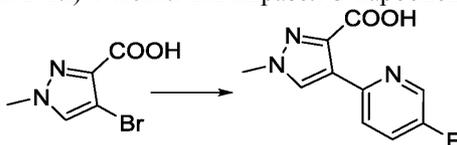


Стадия 1: Общая процедура синтеза станната: 5-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин



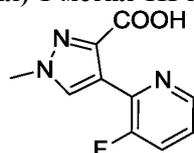
К раствору 2-бром-5-фторпиридина (2,42 г, 13,75 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 5,5 мл, 13,75 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин в атмосфере азота. Добавляли n-Bu₃SnCl (4 мл, 14,58 ммоль, 1,05 экв.) и смесь перемешивали при этой температуре в течение последующих 2 ч. К раствору добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный 5-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин в виде желтого масла использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2: 4-(5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



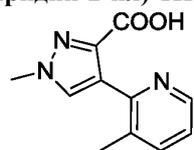
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата и 5-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридина. ESI-MS (m/z): 221.95 [M+1]⁺.

Соединение ai: 4-(3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



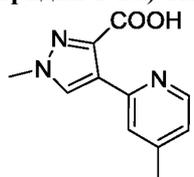
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата и 3-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридина. ESI-MS (m/z): 221.95 [M+1]⁺.

Соединение aj: 1-метил-4-(3-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

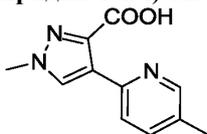


Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата и 3-метил-2-(трибутилстаннил)пиридина. ESI-MS (m/z): 217.92 [M+1]⁺.

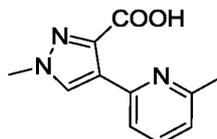
Соединение ak: 1-метил-4-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



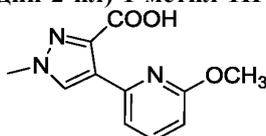
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата и 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридина. ESI-MS (m/z): 217.92 [M+1]⁺.

Соединение ак: 1-метил-4-(5-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

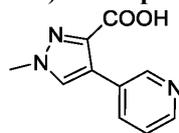
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и 5-метил-2-(трибутилстаннил)пиридина. ESI-MS (m/z): 217.92 [M+1]⁺.

Соединение ам: 1-метил-4-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

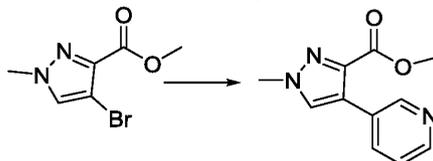
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и 2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридина. ESI-MS (m/z): 217.92 [M+1]⁺.

Соединение ап: 4-(6-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и 2-метокси-6-(трибутилстаннил)пиридина. ESI-MS (m/z): 233.94 [M+1]⁺.

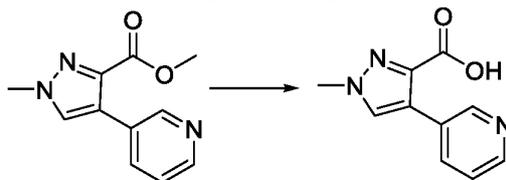
Соединение ао: 1-метил-4-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

Стадия 1: Метил-1-метил-4-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат

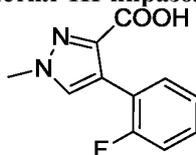


Смесь метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,15 г, 0,684 ммоль, 1,0 экв.), пиридин-3-илбороновой кислоты (0,11 г, 0,89 ммоль, 1,3 экв.) и K₂CO₃ (0,28 г, 2,05 ммоль, 3,0 экв.) в смеси диоксан/Н₂O (4:1, 3 мл) дегазировали и затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,08 г, 0,07 ммоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и затем нагревали в течение 30 мин при 120°C в микроволновом реакторе. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т., и разбавляли EtOAc, и промывали Н₂O, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта. ESI-MS (m/z): 218.08 [M+1]⁺.

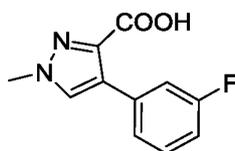
Стадия 2: 1-метил-4-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота



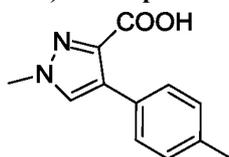
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты, с использованием метил-1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата. ESI-MS (m/z): 203.93 [M+1]⁺.

Соединение ар: 4-(2-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

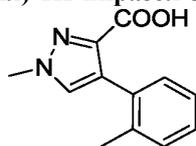
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ао, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и (2-фторфенил)бороновой кислоты ESI-MS (m/z): 220.84 [M+1]⁺.

Соединение аq: 4-(3-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

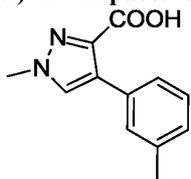
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ао, с использованием метил 4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилатв и (3-фторфенил)бороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 220.84 [M+1]⁺.

Соединение ар: 1-метил-4-(пудш-толил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

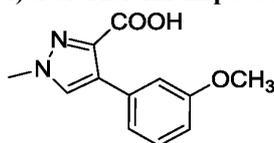
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ао, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и пара-толилбороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 216.83 [M+1]⁺.

Соединение аs: 1-метил-4-(орто-толил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

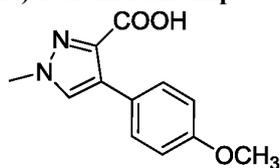
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для Соединения ао, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и орто-толилбороновой кислоты ESI-MS (m/z): 216.83 [M+1]⁺.

Соединение ат: 1-метил-4-(мета-толил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

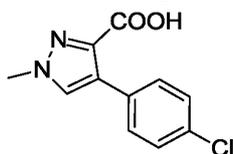
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ао, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и мета-толилбороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 216.83 [M+1]⁺.

Соединение ау: 4-(3-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

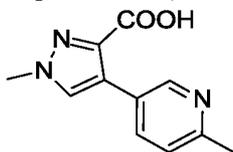
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ао, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и (3-метоксифенил)бороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 232.84 [M+1]⁺.

Соединение ав: 4-(4-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

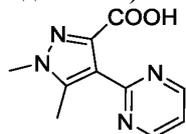
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ао, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и (4-метоксифенил)бороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 232.84 [M+1]⁺.

Соединение ав: 4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

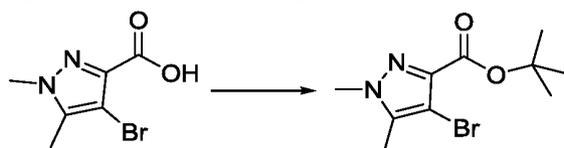
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ао, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и (4-хлорфенил)бороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 236.86 [M+1]⁺.

Соединение ах: 1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ао, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и (6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 217.92 [M+1]⁺.

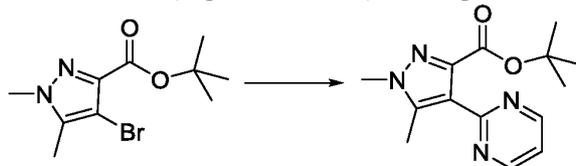
Соединение ау: 1,5-диметил-4-(пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

Стадия 1: трет-бутил-4-бром-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксилат



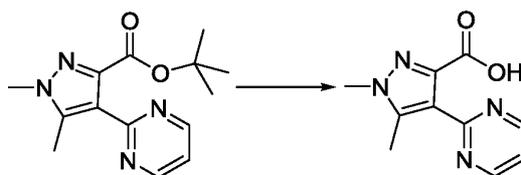
К смеси 4-бром-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,56 ммоль, 1,0 экв.) и t-BuOH (0,87 мл, 9,12 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (15 мл) добавляли DMAP (0,11 г, 0,91 ммоль, 0,2 экв.) и DCC (1,13 г, 5,47 ммоль, 1,2 экв.). Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь разбавляли DCM и промывали 0,5 н. HCl, водой, насыщ. NaHCO₃ и рассолом. Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.95 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил-1,5-диметил-4-(пиримидин-2-ил)-1 Н-пиразол-3-карбоксилат



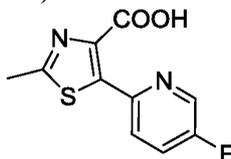
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения sg, с использованием трет-бутил-4-бром-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и 2-(трибутилстаннил)пиримидина. ESI-MS (m/z): 274.99 [M+1]⁺.

Стадия 3: 1,5-диметил-4-(пиримидин-2-ил)-1 Н-пиразол-3-карбоновая кислота

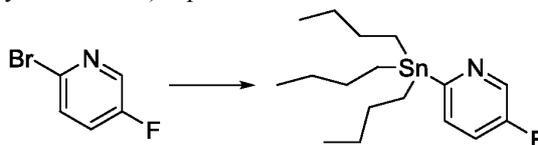


Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием трет-бутил-1,5-диметил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пирозол-3-карбоксилата. ESI-MS (m/z): 218.84 $[M+1]^+$.

Соединение аз: 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновая кислота

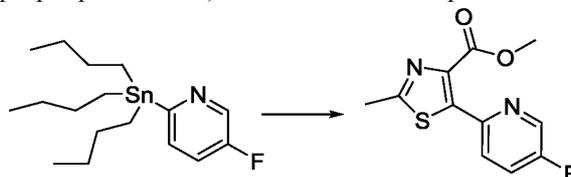


Стадия 1: 5-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин



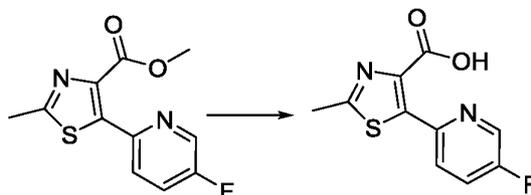
К раствору 2-бром-5-фторпиридина (2,42 г, 13,75 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 5,5 мл, 13,75 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин в атмосфере азота. Добавляли *n*-Bu₃SnCl (4 мл, 14,58 ммоль, 1,05 экв.) и смесь перемешивали при той же температуре в течение последующих 2 ч. К раствору добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный 5-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин в виде желтого масла использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2: метил-5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоксилат



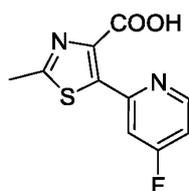
Смесь метил метил-5-бром-2-метилтиазол-4-карбоксилата (0,15 г, 0,635 ммоль, 1,0 экв.), 5-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридина (0,368 г, 0,95 ммоль, 1,5 экв.), CsF (0,193 г, 13,67 ммоль, 2,0 экв.), Pd(PPh₃)₄ (0,073 г, 0,064 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (0,012 г, 0,064 ммоль, 0,1 экв.) в DMF (4 мл) дегазировали в течение 5 мин и затем нагревали в течение 1 ч при 120°C в микроволновом реакторе. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли с EtOAc и промывали насыщ. NaHCO₃ и рассолом. Растворитель удаляли с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью силикагеля с получением целевого продукта. ESI-MS (m/z): 253.07 $[M+1]^+$.

Стадия 3: 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновая кислота



Смесь метил-5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоксилат (0,16 г, 0,64 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли в NaOH (1М, 3 мл, 5,0 экв.). Смесь нагревали в течение 2 ч при 100°C на масляной бане. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь подкисляли до pH~2. Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью силикагеля с получением целевой кислоты. ESI-MS (m/z): 238.82 $[M+1]^+$.

Соединение ба: 5-(4-Фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновая кислота



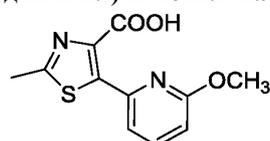
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты, с использованием 2-бром-4-фторпиридина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 238.82 [M+1]⁺.

Соединение bb: 5-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновая кислота



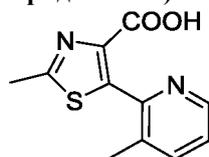
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты, с использованием 2-бром-5-метоксипиридина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 250.81 [M+1]⁺.

Соединение bc: 5-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновая кислота



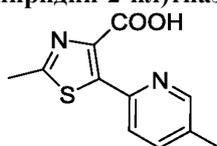
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты, с использованием 2-бром-6-метоксипиридина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 250.81 [M+1]⁺.

Соединение bd: 2-метил-5-(3-метилпиридин-2-ил)тиазол-4-карбоновая кислота



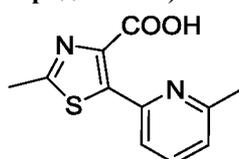
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты, с использованием 2-бром-3-метилпиридина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 234.79 [M+1]⁺.

Соединение be: 2-метил-5-(5-метилпиридин-2-ил)тиазол-4-карбоновая кислота



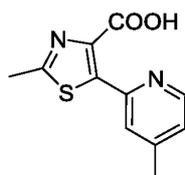
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты, с использованием 2-бром-5-метилпиридина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 234.79 [M+1]⁺.

Соединение bf: 2-метил-5-(6-метилпиридин-2-ил)тиазол-4-карбоновая кислота



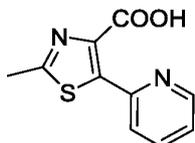
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты, с использованием 2-бром-6-метилпиридина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 234.79 [M+1]⁺.

Соединение bg: 2-метил-5-(4-метилпиридин-2-ил)тиазол-4-карбоновая кислота



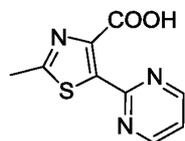
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты, с использованием 2-бром-4-метилпиридина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 234.79 [M+1]⁺.

Соединение bh: 2-метил-5-(пиридин-2-ил)тиазол-4-карбоновая кислота



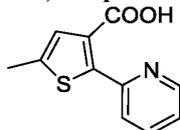
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиридина на стадии 2. ESI-MS (m/z): 220.82 [M+1]⁺.

Соединение bi: 2-метил-5-(пиримидин-2-ил)тиазол-4-карбоновая кислота



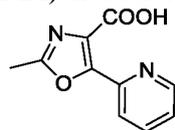
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиримидина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 221.26 [M+1]⁺.

Соединение bj: 5-метил-2-(пиридин-2-ил)тиофен-3-карбоновая кислота

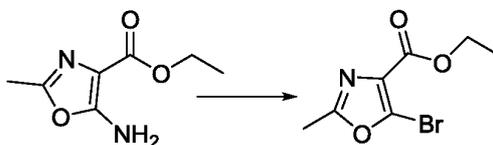


Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты в Соединении az, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиридина и этил-2-бром-5-метилтиофен-3-карбоксилата на стадии 2. ESI-MS (m/z): 219.94 [M+1]⁺.

Соединение bk: 2-метил-5-(пиридин-2-ил)оксазол-4-карбоновая кислота

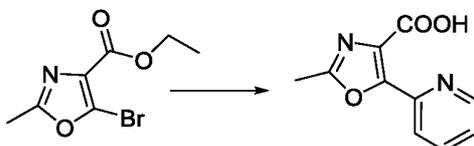


Стадия 1: этил-5-бром-2-метилоксазол-4-карбоксилат



Смесь трет-бутилнитрата (1,25 мл, 10,50 ммоль, 2,0 экв.) и CuBr₂ (1,76 г, 7,87 ммоль, 1,5 экв.) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали при 0°C и по каплям добавляли раствор этил-5-амино-2-метилоксазол-4-карбоксилата (0,89 г, 5,248 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта.

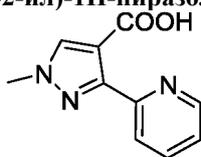
Стадия 2: 2-метил-5-(пиридин-2-ил)оксазол-4-карбоновая кислота



Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты в соединении az, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиридина и

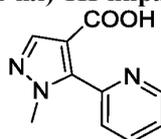
этил-5-бром-2-метилоксазол-4-карбоксилата на стадии 1. ESI-MS (m/z): 204.93 [M+1]⁺.

Соединение bl: 1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



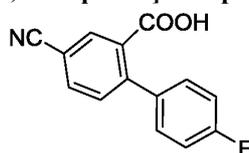
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты в соединении az, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиридина и этил-3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата на стадии 1. ESI-MS (m/z): 203.93 [M+1]⁺.

Соединение bm: 1-метил-5-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



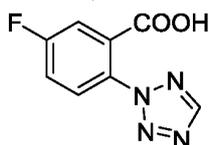
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты в соединении az, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиридина и этил-5-бром-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата на стадии 1. ESI-MS (m/z): 203.93 [M+1]⁺.

Соединение bn: 4-циано-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота



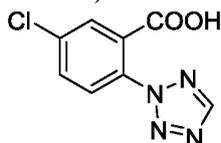
Смесь 2-бром-5-цианобензойной кислоты (0,2 г, 0,89 ммоль, 1,0 экв.), 2-(4-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,39 г, 1,77 ммоль, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (0,37 г, 2,655 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (4,5 мл) дегазировали и затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,07 г, 0,09 ммоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и затем нагревали в течение 2 ч при 120°C в микроволновом реакторе. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т. и подкисляли до pH 5. Смесь концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.91 (dd, J=8,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.17 (m, 2H).

Соединение bo: 5-фтор-2-(2H-тетразол-2-ил)бензойная кислота



В 20 мл пробирку для микроволнового реактора добавляли 2-бром-5-фторбензойную кислоту (1,08 г, 4,93 ммоль, 1,0 экв.), Cs₂CO₃ (3 г, 9,86 ммоль, 2,0 экв.), CuI (0,09 г, 0,49 ммоль, 0,1 экв.) и DMF (10 мл). Добавляли N,N'-диметилглицин (0,09 г, 0,99 ммоль, 0,2 экв.) и смесь облучали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и подкисляли до pH 5. Смесь концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта. ESI-MS (m/z): 208.88 [M+1]⁺.

Соединение bp: 5-хлор-2-(2H-тетразол-2-ил)бензойная кислота

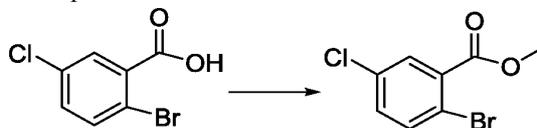


Кислоту получали следуя тому же общему протоколу, который описан для 5-фтор-2-(2H-тетразол-2-ил)бензойной кислоты, с использованием 5-хлор-2-йодбензойной кислоты. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.06 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.96 (d, J=8,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8,2 Гц, 1H). ESI-MS (m/z): 224.88 [M+1]⁺.

Соединение bq: 5-хлор-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)бензойная кислота

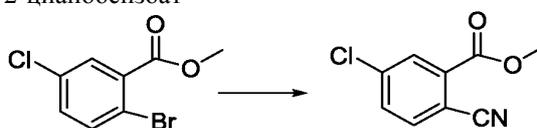


Стадия 1: метил-2-бром-5-хлорбензоат



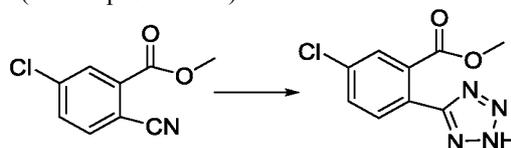
К смеси 2-бром-5-хлорбензойной кислоты (10,4 г, 44,16 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (250 мл) на ледяной бане медленно добавляли SOCl_2 (4,8 мл, 66,24 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до к.т. и нагревали при 80°C на масляной бане в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в EtOAc и промывали насыщ. NaHCO_3 , рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали с получением целевого продукта для следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2: метил-5-хлор-2-цианобензоат



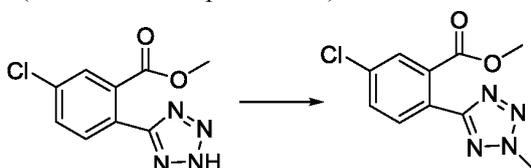
Смесь метил-2-бром-5-хлорбензоата (8,275 г, 33,17 ммоль, 1,0 экв.) и ZnCN (2,03 г, 17,25 ммоль, 0,52 экв.) в DMF (40 мл) дегазировали и затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,767 г, 0,66 ммоль, 0,02 экв.). Смесь нагревали в течение ночи при 90°C на масляной бане. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т. и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта.

Стадия 3: метил-5-хлор-2-(2H-тетразол-5-ил)бензоат



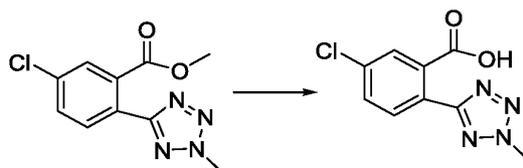
Смесь метил-5-хлор-2-цианобензоата (5,31 г, 26,11 ммоль, 1,0 экв.), NaN_3 (5,1 г, 78,33 ммоль, 3,0 экв.) и триэтиламина гидрохлорида (10,8 г, 78,33 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (100 мл) нагревали в течение ночи при 100°C на масляной бане. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т. и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта. ESI-MS (m/z): 238.98 [$\text{M}+1$] $^+$.

Стадия 4: метил-5-хлор-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)бензоат



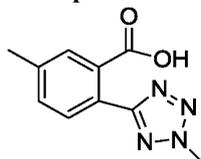
К смеси метил-5-хлор-2-(2H-тетразол-5-ил)бензоата (1,411 г, 5,91 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (1,23 г, 8,87 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (20 мл) добавляли MeI (0,55 мл, 8,87 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при 50°C на масляной бане. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т. и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое растворяли в EtOAc, промывали водой, насыщ. NaHCO_3 и рассолом. Органический слой концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, с получением основной фракции, которая представляла собой целевой продукт. ESI-MS (m/z): 252.92 [$\text{M}+1$] $^+$.

Стадия 5: 5-хлор-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)бензойная кислота



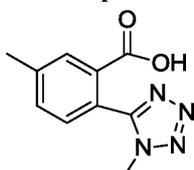
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты в Соединении аз на стадии 2, с использованием метил-5-хлор-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)бензоата. ESI-MS (m/z): 238.90 [M+1]⁺.

Соединение br: 5-метил-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)бензойная кислота



Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-хлор-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)бензойной кислоты в соединении bq, с использованием метил-2-циано-5-метилбензоата. ESI-MS (m/z): 218.90 [M+1]⁺.

Соединение bs: 5-метил-2-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)бензойная кислота

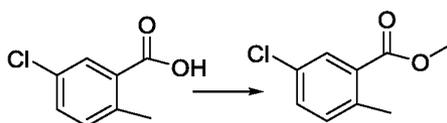


Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-хлор-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)бензойной кислоты в соединении bq, с использованием метил-2-циано-5-метилбензоата, и она составляла минорный изомер, выделенный из реакционной смеси. ESI-MS (m/z): 218.9 [M+1]⁺.

Соединение bt: 5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойная кислота

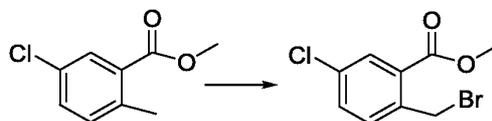


Стадия 1: метил-5-хлор-2-метилбензоат



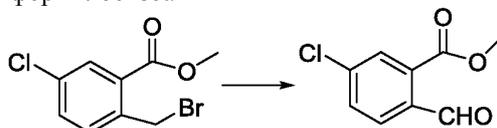
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, который описан для 5-хлор-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)бензойной кислоты на стадии 1, с использованием 5-хлор-2-метилбензойной кислоты.

Стадия 2: метил-2-(бромметил)-5-хлорбензоат



Раствор соединения 2 (6,95 г, 37,63 ммоль, 1,0 экв.), N-бромсукцинимид (7,03 г, 39,51 ммоль, 1,05 экв.) и бензоилпероксид (0,55 г, 2,26 ммоль, 0,06 экв.) в тетрахлориде углерода (50 мл) нагревали до температуры флегмообразования в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т. и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое растворяли в EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством флэш-колоночной хроматографии с получением целевого продукта.

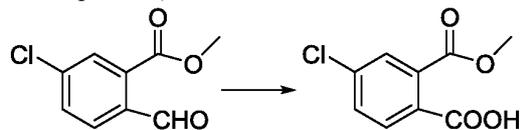
Стадия 3: метил-5-хлор-2-формилбензоат



Смесь метил-2-(бромметил)-5-хлорбензоата (9,9 г, 37,63 ммоль, 1,0 экв.) и N-метилморфолина оксида (10,0 г, 94,08 ммоль, 2,5 экв.) в DMSO (40 мл) перемешивали в течение ночи при к.т. Завершение

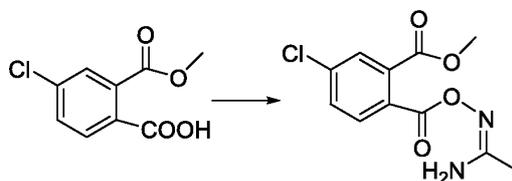
реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO_3 , сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством флэш-колоночной хроматографии с получением целевого продукта.

Стадия 4: 4-хлор-2-(метоксикарбонил)бензойная кислота



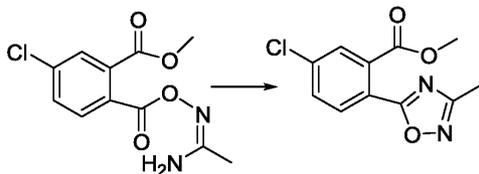
Метил-5-хлор-2-формилбензоат (3,3 г, 16,60 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в *t*-BuOH (160 мл) и воде (16 мл). Затем добавляли 2-метил-2-бутен (8,8 мл, 83,0 ммоль, 5 экв.) и NaH_2PO_4 (2,0 г, 16,60 ммоль, 1,0 экв.). К перемешиваемой суспензии порциями добавляли NaClO_2 (3,8 г, 33,2 ммоль, 2 экв.) при к.т. После 1 ч при к.т. смесь разбавляли AcOEt и водой, затем подкисляли водным раствором KHSO_4 до приблизительно pH 4. Органический экстракт промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 5: метил-(Z)-2-(((1-аминоэтилиден)амино)окси)карбонил)-5-хлорбензоат-4-хлор-2-(метоксикарбонил)бензоат



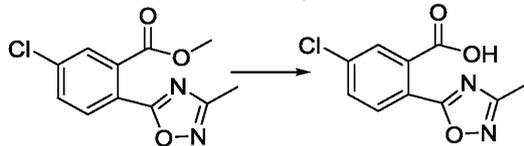
К смеси 4-хлор-2-(метоксикарбонил)бензойной кислоты (0,414 г, 1,93 ммоль, 1,0 экв.) и DMF (1 капля) в DCM (10 мл) при 0°C по каплям добавляли оксалилхлорид (0,18 мл, 2,10 ммоль, 1,1 экв.). Выделение газа начиналось немедленно, и по прошествии 5 мин ледяную баню удаляли. Когда выделение газа прекращалось, смесь перемешивали при к.т. в течение последующего часа и затем концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в свежем DCM (10 мл) и обрабатывали несколькими порциями *N*-гидроксиацетамида (0,17 г, 2,31 ммоль, 1,2 экв.), затем добавляли TEA (0,8 мл, 5,79 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством флэш-колоночной хроматографии с получением смеси (Z)-изомера и (E)-изомера. ESI-MS (*m/z*): 270.92 [$\text{M}+1$]⁺.

Стадия 6: метил-5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоат



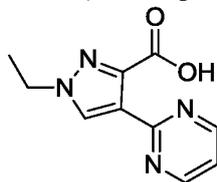
Смесь (полученную на стадии выше) в толуоле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO_3 , сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством флэш-колоночной хроматографии с получением целевого продукта. ESI-MS (*m/z*): 252.94 [$\text{M}+1$]⁺.

Стадия 7: 5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойная кислота

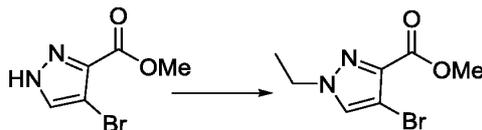


Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты Соединения az на стадии 2, с использованием метил-5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоата. ESI-MS (*m/z*): 238.94 [$\text{M}+1$]⁺.

Соединение bu: 1-этил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

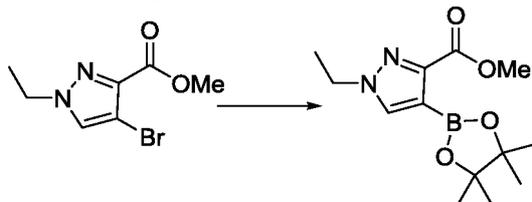


Стадия 1: метил-4-бром-1-этил-1H-пиразол-3-карбоксилат



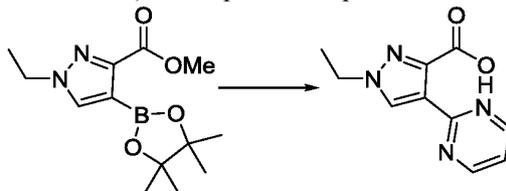
Раствор метил-4-бром-1-этил-1H-пиразол-3-карбоксилата (1 экв.), EtI (1,4 экв.) и триэтиламина (3 экв.) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и промывали 1 М HCl (5 мл), рассолом (5 мл), сушили над Na₂SO₄. Удаление растворителя при пониженном давлении давало указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла. ESI-MS (m/z): 232.62 [M+H]⁺

Стадия 2: метил-1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат



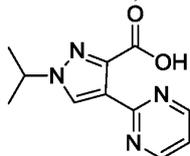
Смесь метил-4-бром-1-этил-1H-пиразол-3-карбоксилата (1 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1 экв.), KOAc (2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (5 мол.%) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Осадок удаляли путем фильтрации и фильтрат использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ESI-MS(m/z): 281.64 [M+H]⁺

Стадия 3: 1-этил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



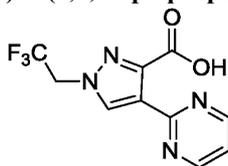
К раствору метил-1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата из предыдущей стадии добавляли 2-бромпиримидин (1,1 экв.), Na₂CO₃ (2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (10 мол.%), 1,4-диоксан (20 мл) и H₂O (5 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. После удаления растворителей при пониженном давлении остаток очищали посредством преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. ESI-MS (m/z): 219.18 [M+H]⁺

Соединение bv: 1-изопропил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



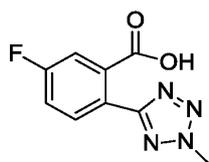
Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде бесцветного твердого вещества, следуя тому же общему протоколу, что описан для 1-этил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты, с использованием метил-4-бром-1H-пиразол-3-карбоксилата и 2-йодпропана. ESI-MS (m/z): 232.81 [M+H]⁺

Соединение bw: 4-(пиримидин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



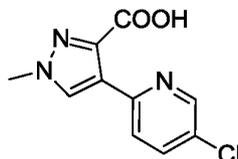
Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде бесцветного твердого вещества, следуя тому же общему протоколу, что описан для 1-этил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты, с использованием метил-4-бром-1H-пиразол-3-карбоксилата и 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфоната. ESI-MS (m/z): 272.88 [M+H]⁺

Соединение bx: 5-фтор-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)бензойная кислота



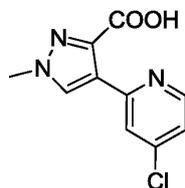
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-хлор-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)бензойной кислоты в соединении bq, с использованием метил-2-циано-5-фторбензоата. ESI-MS (m/z): 222.90 [M+1]⁺.

Соединение by: 4-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота



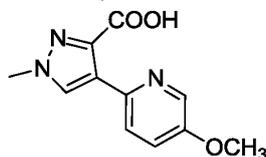
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и 5-хлор-2-(трибутилстаннил)пиридина. ESI-MS (m/z): 237.78 [M+1]⁺.

Соединение bz: 4-(4-хлорпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота



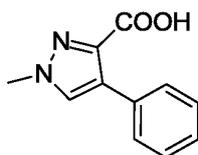
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и 4-хлор-2-(трибутилстаннил)пиридина. ESI-MS (m/z): 237.78 [M+1]⁺.

Соединение са: 4-(5-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота



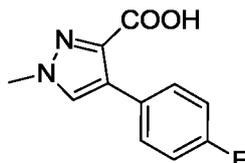
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения af, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридина. ESI-MS (m/z): 233.94 [M+1]⁺.

Соединение cb: 1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота



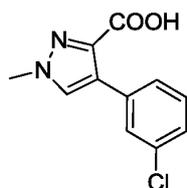
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ao, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и фенилбороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 202.86 [M+1]⁺.

Соединение cc: 4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ao, с использованием метил-4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и (4-фторфенил)бороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 220.84 [M+1]⁺.

Соединение cd: 4-(3-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота



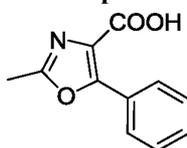
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ao, с использованием метил-4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата и (3-хлорфенил)бороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 236.86 [M+1]⁺.

Соединение се: 5-(4-фторфенил)-2-метилоксазол-4-карбоновая кислота



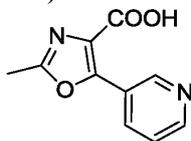
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ao, с использованием этил-5-бром-2-метилоксазол-4-карбоксилата и (4-фторфенил)бороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 221.86 [M+1]⁺.

Соединение cf: 2-метил-5-фенилоксазол-4-карбоновая кислота



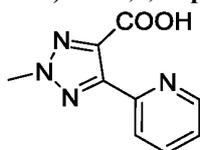
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ao, с использованием этил-5-бром-2-метилоксазол-4-карбоксилата и фенилбороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 203.87 [M+1]⁺.

Соединение cg: 2-метил-5-(пиридин-3-ил)оксазол-4-карбоновая кислота



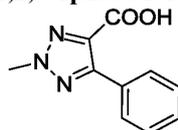
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ao, с использованием этил-5-бром-2-метилоксазол-4-карбоксилата и 3-пиридилбороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 204.93 [M+1]⁺.

Соединение ch: 2-метил-5-(пиридин-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



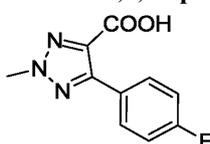
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метилтриазол-4-карбоновой кислоты в Соединении az, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиридина и метил-5-бром-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата на стадии 2. ESI-MS (m/z): 204.97 [M+1]⁺.

Соединение ci: 2-метил-5-фенил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



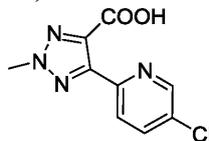
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ao, с использованием метил-5-бром-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и фенилбороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 203.20 [M+1]⁺.

Соединение cj: 5-(4-фторфенил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



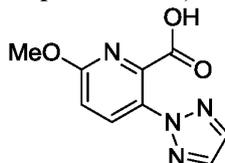
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения ао, с использованием метил-5-бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата и (4-фторфенил)бороновой кислоты. ESI-MS (m/z): 221.19 [M+1]⁺.

Соединение ск: 5-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота

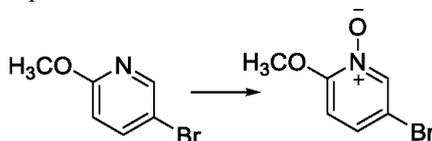


Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 4-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты в соединении аа, с использованием 5-бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты. ESI-MS (m/z): 238.81 [M+1]⁺.

Соединение сл: 6-метокси-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновая кислота

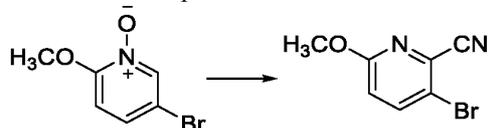


Стадия 1: 5-бром-2-метоксипиридина 1-оксид



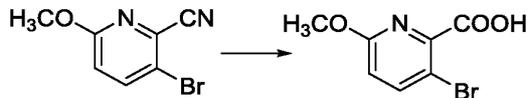
К раствору 5-бром-2-метоксипиридина (1 экв.) в CHCl₃ добавляли МСРВА (4 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водным раствором Na₂S₂O₃ и насыщенным водным NaHCO₃. Слои разделяли и органический слой промывали насыщ. водн. NaHCO₃, рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2: 3-бром-6-метоксипиколилонитрил



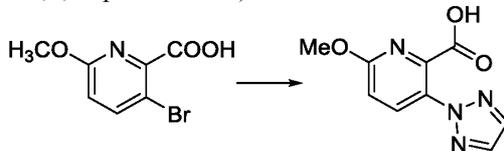
К раствору 5-бром-2-метоксипиридина 1-оксида (1 экв.) в CH₃CN добавляли TEA (3 экв.), затем добавляли TMSCN (4 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 14 ч и затем охлаждали и гасили насыщенным водным NaHCO₃ и разбавляли EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали насыщ. водн. NaHCO₃, рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения. ESI-MS (m/z): 213.19 [M+1]⁺.

Стадия 3: 3-бром-6-метоксипиколиновая кислота



К раствору 3-бром-6-метоксипиколилонитрила (1 экв.) в EtOH добавляли NaOH (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 12 ч и затем охлаждали и подкисляли 2М HCl до pH ~4-5. Реакционную смесь концентрировали для удаления EtOH и затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дальнейшей очистки. ESI-MS (m/z): 231.99 [M+1]⁺.

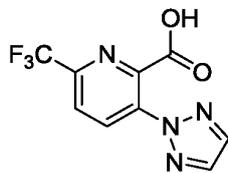
Стадия 4: 6-метокси-3-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновая кислота



Смесь 3-бром-6-метоксипиколиновой кислоты (1 экв.), 1,2,3-триазола (2 экв.), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,2 экв.), CS₂CO₃ (2 экв.) и CuI (0,5 мол.%) в смеси диоксан/Н₂O (200/1) дегазировали и нагревали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбав-

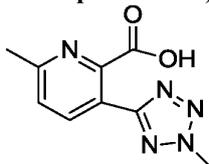
ляли MeOH и подкисляли AcOH до pH ~4-5. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% DCM/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. ESI-MS (m/z): 221.1, [M+1]⁺.

Соединение cm: 3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-6-(трифторметил)пиколиновая кислота



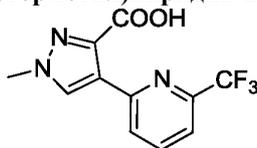
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения cl, начиная с 5-бром-2-(трифторметил)пиридина. ESI-MS (m/z): 259.1 [M+1]⁺.

Соединение cn: 6-метил-3-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиколиновая кислота



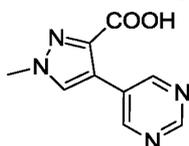
Кислоту получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 5-хлор-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)бензойной кислоты в соединении bq, с использованием метил метил-3-циано-6-метилпиколината. ESI-MS (m/z): 220.23 [M+1]⁺.

Соединение co: 1-метил-4-(6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



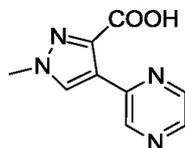
Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты, с использованием (3-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты и 2-бром-6-(трифторметил)пиридина. ESI-MS (m/z): 272.05 [M+1]⁺.

Соединение cp: 1-метил-4-(пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



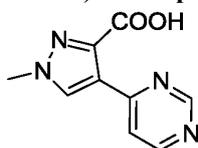
Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты, с использованием (3-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты и 5-бромпиримидина. ESI-MS (m/z): 205.03 [M+1]⁺.

Соединение eq: 1-метил-4-(пиазин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

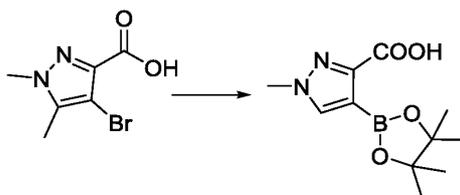


Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для 4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты, с использованием (3-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты и 2-бромпиазина. ESI-MS (m/z): 205.11 [M+1]⁺.

Соединение cr: 1-метил-4-(пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

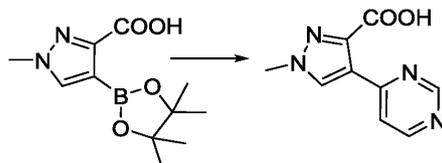


Стадия 1: 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



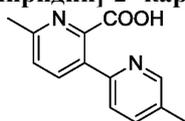
Смесь метил-4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (1 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1 экв.), KOAc (2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (5 мол.%) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Осадок удаляли путем фильтрации и фильтрат использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ESI-MS (m/z): 267.20 [M+1]⁺.

Стадия 2: 1-метил-4-(пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

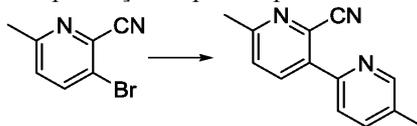


К раствору неочищенной 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты из стадии 1 добавляли 4-хлорпиримидин (1,1 экв.), Na₂CO₃ (2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (10 мол.%), 1,4-диоксан (20 мл) и H₂O (5 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. После удаления растворителей при пониженном давлении остаток очищали посредством преп-HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. ESI-MS (m/z): 205.17 [M+1]⁺.

Соединение cs: 5,6'-диметил-[2,3'-бипиридин]-2'-карбоновая кислота

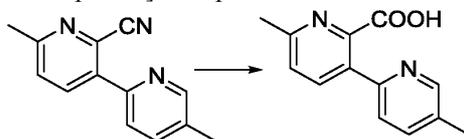


Стадия 1: 5,6'-диметил-[2,3'-бипиридин]-2'-карбонитрил



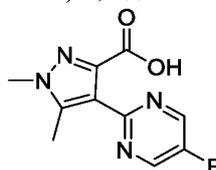
К смеси 3-бром-6-метилпиридинитрила (1,0 экв.), (5-метилпиридин-2-ил)бороновой кислоты (1,3 экв.) и K₂CO₃ (3,0 экв.) в смеси диоксан/H₂O (4:1) добавляли Pd(PPh₃)₄ (10 мол.%). Смесь дегазировали и затем нагревали в течение 30 мин при 120°C в микроволновом реакторе. Завершение реакции контролировали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакцию смесь охлаждали до к.т., и разбавляли EtOAc, и промывали H₂O, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта. ESI-MS (m/z): 210.09 [M+1]⁺.

Стадия 2: 5,6'-диметил-[2,3'-бипиридин]-2'-карбоновая кислота



Смесь 5,6'-диметил-[2,3'-бипиридин]-2'-карбонитрила (1,0 экв.) и NaOH (5 экв.) в MeOH/H₂O (1/1) нагревали до температуры флегмообразования в течение ночи. По прошествии 12 ч реакцию смесь концентрировали для удаления MeOH. Добавляли EtOAc и добавляли 2M HCl до pH ~6. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанной в заголовке кислоты в качестве практически бесцветного твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. ESI-MS (m/z): 229.26 [M+1]⁺.

Соединение ct: 4-(5-фторпиримидин-2-ил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

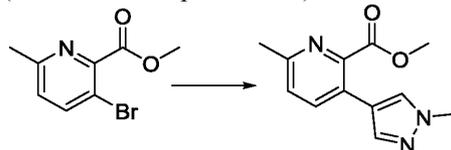


Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, которая описана для соединения aa, с использованием трет-бутил-4-бром-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксилата и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина. ESI-MS (m/z): 236.80 [M+1]⁺.

Соединение cu: 6-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиколиновая кислота

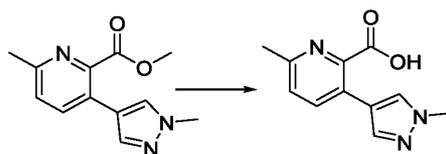


Стадия 1: метил-6-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиколинат



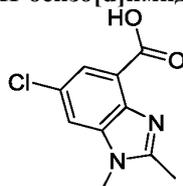
К раствору метил-3-бром-6-метилпиколината (1 экв.) и (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (1,5 экв.) в смеси DMF/H₂O (5:1) добавляли K₂CO₃ (1,5 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (2,5 мол.%). Смесь дегазировали и затем нагревали в течение ночи в 80°C на масляной бане в атмосфере аргона. Когда реакция завершилась, как оценивали с помощью аналитической HPLC, реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через набивку целита для удаления K₂CO₃ и Pd. Осадок на фильтре промывали толуолом. Фильтрат разбавляли толуолом, промывали H₂O и слои разделяли. Водный слой экстрагировали толуолом (2×). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс). ESI-MS (m/z): 213.95 [M+1]⁺.

Стадия 2: 6-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиколиновая кислота



Метил-6-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиколинат перемешивали в смеси THF/1M LiOH (1/1 об:об) до тех пор, пока исходное вещество не было потреблено, как оценивали с помощью аналитической HPLC. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc и добавляли 1M HCl для доведения pH до ~5-6. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. ESI-MS (m/z): 217.97[M+1]⁺.

Соединение cv: 6-хлор-1,2-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-4-карбоновая кислота



К раствору метил-2,3-диамино-5-хлорбензоата (1 экв.) и 1,1,1-триметоксиэтана (5 экв.) в MeOH добавляли NH₂SO₃H. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество переносили в EtOAc и промывали насыщ. водн. NaHCO₃, рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) давала бензимидазол.

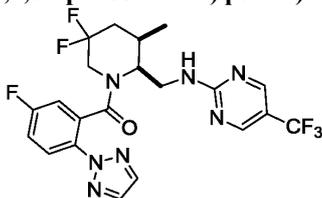
К раствору бензимидазола в THF добавляли NaN (1,4 экв.). По прошествии 30 мин добавляли MeI (2 экв.). Когда исходное вещество было потреблено, как оценивали с помощью аналитической HPLC, реакционную смесь гасили с помощью 0,5 M HCl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный N-метилбензимидазол очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс).

К раствору неочищенного N-метилбензимидазола в смеси MeOH/H₂O добавляли 1M KOH. Реакционную смесь нагревали до 50°C до тех пор, пока исходное вещество не было потреблено, как оценивали с помощью анализа TLC. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 2 M HCl до тех пор, пока pH не составлял ~5-6, и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество переносили в EtOAc и воду и слои разделяли. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого ве-

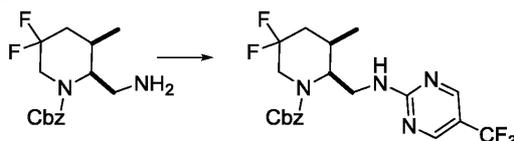
щества. ESI-MS (m/z): 225.1 $[M+1]^+$.

Синтез соединений 1 и 2

Соединение 1: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон

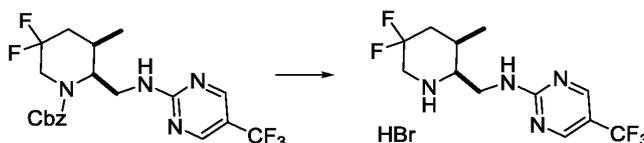


Стадия 1: (2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат.



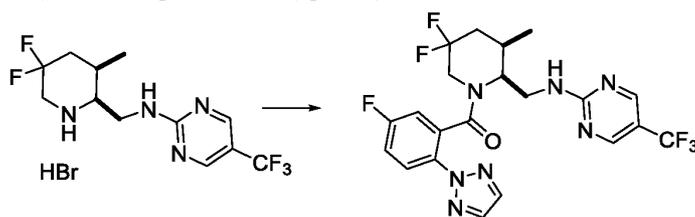
К смеси (2S,3R)-бензил-2-(аминометил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) и K_2CO_3 (2 экв.) в DMF (20 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (2 экв.). Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ в течение 2 ч, после чего считали, что исходное вещество было потреблено, как было показано с помощью обращенно-фазной аналитической HPLC. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (3х), рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на SiO_2 (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде практически бесцветного масла, которое отверждалось. ESI-MS (m/z): 445.4 $[M+1]^+$.

Стадия 2: N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин гидробромид.



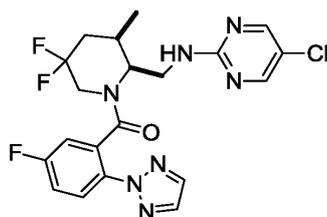
К карбамату из предыдущей стадии добавляли 30%-ный NH_2 в HAc. Реакционную смесь перемешивали при к.т. (1-2 ч) до тех пор, пока исходное вещество не было потреблено, как оценивали с помощью анализа HPLC. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены, которую использовали без дальнейшей очистки. ESI-MS (m/z): 311.3 $[M+1]^+$.

Стадия 3: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон.

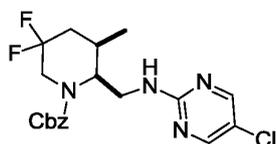


К раствору N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин гидробромид (10 мг) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (3 экв.), затем добавляли 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойную кислоту (6 мг) и HATU (8 мг). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 ч и затем разбавляли EtOAc и промывали 1 M HCl, насыщ. водн. $NaHCO_3$, рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое отверждалось. ESI-MS (m/z): 500.09 $[M+1]^+$.

Соединение 2: ((2S,3R)-2-(((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)(5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон

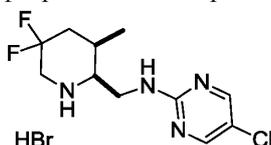


Стадия 1: (2S,3R)-бензил-2-(((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-карбоксилат.



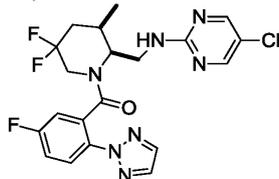
Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 2,5-дихлорпиримидина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 411.2 [M+1]⁺.

Стадия 2: 5-хлор-N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)пиримидин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, который описан в соединении 1, стадии 2. ESI-MS (m/z): 277.1 [M+1]⁺.

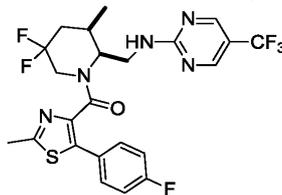
Стадия 3: ((2S,3R)-2-(((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)(5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон



Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, стадии 3, с использованием 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты. ESI-MS (m/z): 466.19 [M+1]⁺.

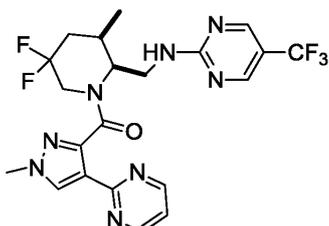
Соединения 3-15, 19-53, 58-98, 100-101, 103-119, 121-161, 163-203, 210-211, 217-219, 221, 224-227, 229-233, 237-242, 249-250, 252-25 и 254 получали способом, аналогичным способу, который показан выше для соединения 1.

Соединение 68: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(5-(4-фторфенил)-2-метилтриазол-4-ил)метанон



¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8.42 (s, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.9-4.77 (m, 1H), 4.20 (ушир s, 1H), 3.82-3.60 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.4-3.25 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.0-1.75 (m, 2H), 1.35-1.1 (m, 2H), 0.87 (d, 3H); ESI-MS (m/z): 530.12 [M+1]⁺.

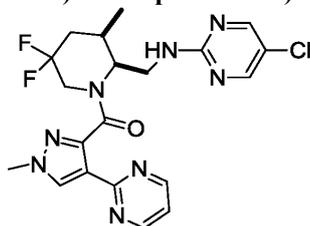
Соединение 97: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.80-8.79 (m, 2H), 8.54 (s, 0.6H), 8.45-8.42 (m, 1.4H), 8.20 (s, 0.6H), 8.10

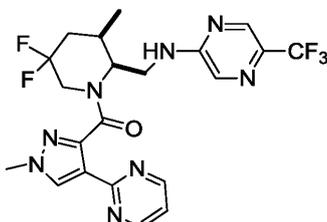
(s, 0.4H), 7.25-7.20 (m, 0.4H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.02-7.0 (m, 0.6H), 5.29-5.26 (m, 0.6H), 5.20-5.05 (t, 0.4H), 4.25-4.16 (m, 0.6H), 4.10-4.05 (m, 0.4H), 3.99 (s, 1.9H), 3.97 (s, 1.1H), 3.9-3.7 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 0.6H), 3.10-3.0 (m, 0.4H), 2.6-2.45 (m, 1H), 2.4-2.1 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 1H), 1.20 (d, 1.9H), 0.99 (d, 1.1H); ESI-MS (m/z): 497.38 [M+1]⁺.

Соединение 98: ((2S,3R)-2-((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



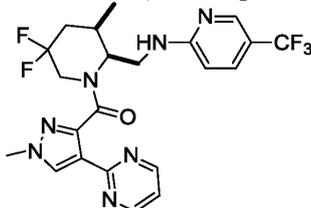
¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.79-8.78 (d, 0.6H), 8.63-8.62 (d, 1.4H), 8.48 (s, 0.3H), 8.4-8.3 (br s, 0.5H), 8.26 (s, 0.7H), 8.2-8.1 (m, 1.5H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 0.7H), 7.05-7.0 (m, 0.3H), 5.0-4.95 (m, 0.3H), 4.85-4.75 (m, 0.7H), 4.0-3.95 (m, 0.7H), 3.91 (s, 1H), 3.85-3.8 (m, 0.3H), 3.67 (s, 2H), 3.7-3.3 (m, 3H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.10 (d, 1H), 0.80 (d, 2H); ESI-MS (m/z): 463.2 [M+1]⁺.

Соединение 159: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



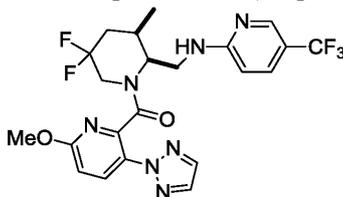
¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.71-8.69 (d, 0.4H), 8.62-8.60 (d, 1.6H), 8.43 (s, 0.4H), 8.18 (s, 1.6H), 7.95 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.0-4.79 (m, 1H), 3.85 (s, 0.5H), 4.0-3.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2.5H), 3.6-3.50 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.11 (d, 0.5H), 0.82 (d, 2.5H); ESI-MS (m/z): 497.24 [M+1]⁺.

Соединение 200: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



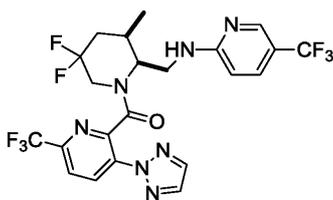
¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8.73 (d, 0.6H), 8.64 (d, 1.4H), 8.5 (s, 0.3H), 8.45 (br s, 0.3H), 8.20 (s, 0.7H), 8.15 (s, 0.7H), 7.7-7.6 (m, 0.3H), 7.55-7.5 (m, 0.7H), 7.30-7.25 (m, 0.3H), 7.25-7.15 (m, 1.7H), 6.60-6.50 (m, 0.3H), 6.45-6.35 (m, 0.7H), 5.0-4.9 (br s, 0.2H), 4.85-4.75 (m, 0.7H), 3.90 (s, 0.7H), 3.95-3.9 (m, 0.5H), 3.59 (s, 2.3H), 3.65-3.45 (m, 2.5H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.15 (d, 0.7H), 0.83 (d, 2.3H); ESI-MS (m/z): 496.15 [M+1]⁺.

Соединение 202: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил(6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)метанон



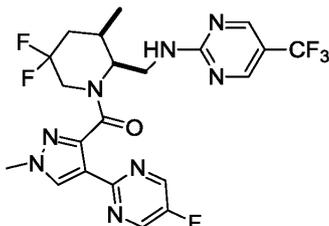
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.38-8.14 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.6-7.55 (m, 0.5H), 7.55-7.45 (m, 0.5H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.6-6.35 (m, 2H), 5.2-5.05 (m, 0.5H), 5.0-4.9 (m, 0.5H), 4.25-4.15 (m, 0.5H), 3.98 (s, 1.6H), 3.92 (s, 1.4H), 3.9-3.6 (m, 2.5H), 3.5-3.35 (m, 0.5H), 3.1-2.95 (m, 0.5H), 2.8-2.7 (m, 0.5H), 2.5-2.4 (m, 0.5H), 2.3-2.0 (m, 2H), 1.4 (d, 1.6H), 1.08 (d, 1.4H); ESI-MS (m/z): 512.5 [M+1]⁺.

Соединение 203: (3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон



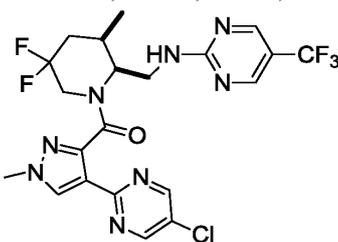
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.66-8.60 (m, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 7.95-7.84 (m, 3H), 7.58-7.54 (m, 1H), 6.6-6.4 (m, 2H), 5.2-5.1 (m, 0.2H), 4.99-4.92 (t, 0.8H), 4.20-4.00 (m, 1.5H), 4.0-3.7 (m, 0.5H), 3.5-3.3 (m, 1H), 3.15-3.0 (dd, 1H), 2.70 (br s, 0.8H), 2.5 (br s, 0.2H), 2.3-2.2 (m, 1H), 2.1-1.95 (m, 1H), 1.2 (d, 0.6H), 1.02 (d, 2.4H); ESI-MS (m/z): 550.2 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 217: (2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил(4-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанон



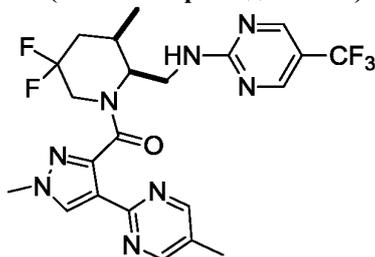
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.8 (s, 1.2H), 8.7 (s, 0.8H), 8.6-8.45 (m, 2H), 8.15 (s, 0.6H), 8.0 (s, 0.4H), 7.1 (br s, 0.6H), 6.8 (m, 0.4H), 5.35-5.25 (m, 0.6H), 5.2-5.1 (m, 0.4H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.98 (s, 1.6H), 3.97 (s, 1.4H), 3.9-3.75 (m, 1H), 3.6-3.55 (m, 0.6H), 3.5-3.4 (m, 0.4H), 3.35-3.2 (m, 0.6H), 3.2-3.0 (m, 0.4H), 2.6-2.35 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 1H), 2-1.8 (m, 1H), 1.2 (d, 1.8H), 1.0 (d, 1.2H); ESI-MS (m/z): 515.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 218: (4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон



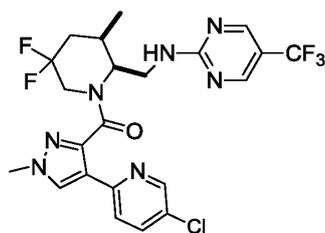
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.85 (s, 1.2H), 8.75 (s, 0.8H), 8.6-8.4 (m, 2H), 8.2 (s, 0.6H), 8.05 (s, 0.4H), 7.0 (br s, 0.6H), 6.68 (m, 0.4H), 5.35-5.25 (m, 0.6H), 5.2-5.1 (m, 0.4H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.07 (s, 1.6H), 4.06 (s, 1.4H), 3.9-3.75 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 0.6H), 3.5-3.4 (m, 0.4H), 3.35-3.2 (m, 0.6H), 3.2-3.0 (m, 0.4H), 2.6-2.4 (m, 1H), 2.3-2.15 (m, 1H), 2.05-1.8 (m, 1H), 1.2 (d, 1.8H), 1.0 (d, 1.2H); ESI-MS (m/z): 531.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 219: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



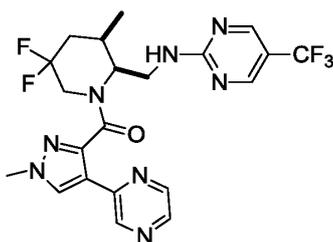
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ 8.75-8.65 (m, 0.5H), 8.65-8.6 (m, 1.0H), 8.55-8.5 (m, 0.5H), 8.5-8.4 (m, 1.5H), 8.25-8.15 (m, 0.5H), 7.95-7.85 (m, 0.5H), 7.75-7.2 (m, 0.5H), 6.95-6.65 (m, 0.5H), 5.35-5.3 (m, 0.5H), 4.85-4.75 (m, 0.5H), 4.5-4.45 (m, 0.5H), 4.05-3.90 (m, 1.0H), 3.89 (s, 1.0H), 3.8-3.65 (m, 1.0H), 3.61 (s, 2.0H), 2.25 (s, 1.0H), 2.23 (2.0H), 2.05-1.9 (m, 3.0H), 1.5-1.4 (m, 1.0H) 1.11 (d, 1.0H), 0.86 (d, 2.0H) м.д.; ESI-MS (m/z): 511.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 221: (4-(5-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон



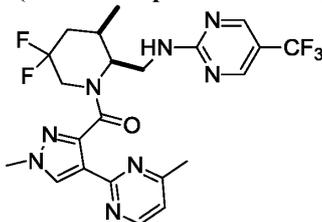
¹H-ЯМР (d₆-DMSO, 400 МГц) δ 8.7-8.5 (m, 1H), 8.4 (m, 1.3H), 8.35 (s, 0.3H), 8.3 (m, 0.7H), 8.2 (s, 0.7H), 8.0 (m, 0.7H), 7.9 (dd, 0.3H), 7.8 (m, 0.3H), 7.8 (dd, 0.7H), 7.5 (d, 0.3H), 7.35 (d, 0.7H), 5.1 (m, 0.3H), 4.8 (m, 0.7H), 3.9 (s, 0.8H), 3.7 (s, 2.2H), 3.6-3.3 (m, 3H), 2.2-1.9 (m, 3H), 1.1 (d, 0.6H), 0.9 (d, 2.4H); ESI-MS (m/z): 529.9 [M+1]⁺.

Соединение 224: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиазин-2-ил)-1Н-пиазол-3-ил)метанон



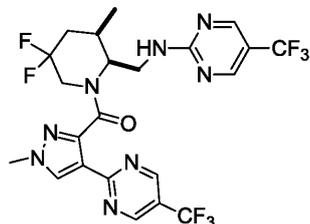
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.8 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.5-8.3 (m, 3H), 7.8 (d, 1H), 7.3 (m, 0.6H), 6.35 (m, 0.4H), 5.3-5.0 (m, 3H), 4.3 (m, 0.5H), 4.0 (s, 1.5H), 3.9 (s, 1.5H), 3.9-2.7 (m, 0.5H), 3.5-3.3 (m, 0.5H), 3.1-3.0 (m, 0.5H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-1.9 (m, 2H), 1.2 (d, 1.5H), 1.0 (d, 1.5H); ESI-MS (m/z): 497.32 [M+1]⁺.

Соединение 225: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(4-метилпиримидин-2-ил)-1Н-пиазол-3-ил)метанон



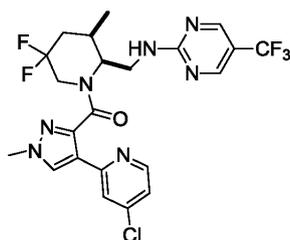
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.7 (d, 1.2H), 8.65 (d, 0.8H), 8.6-8.4 (m, 2H), 8.2 (s, 0.6H), 8.1 (s, 0.4H), 7.4 (ушир s, 0.6H), 7.2 (m, 0.4H), 5.3-5.2 (m, 0.6H), 5.2-5.1 (m, 0.4H), 4.25-4.15 (m, 0.6H), 4.1-4.0 (m, 0.4H), 3.97 (s, 3H), 3.9-3.75 (m, 1H), 3.6-3.45 (m, 1H), 3.4-3.35 (m, 0.6H), 3.15-3.0 (m, 0.4H), 2.5 (s, 1.8), 2.49 (s, 1.2H), 2.45-1.7 (m, 3H), 1.2 (d, 1.8H), 1.0 (d, 1.2H); ESI-MS (m/z): 511.4 [M+1]⁺.

Соединение 226: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1Н-пиазол-3-ил)метанон



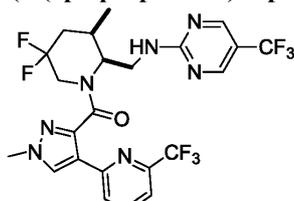
¹H-ЯМР (d₆-DMSO, 400 МГц) δ 9.2 (s, 0.6H), 9.0 (s, 1.4H), 8.75 (m, 0.5H), 8.6 (m, 0.5H), 8.42 (ушир s, 1.4H), 8.3 (ушир s, 0.6H), 7.8 (m, 0.7H), 7.6 (m, 0.3H), 5.2 (m, 0.3H), 4.85 (m, 0.7H), 4.05 (m, 1H), 3.95 (s, 0.8H), 3.8 (s, 2.2H), 3.8-3.4 (m, 3H), 2.2-1.9 (m, 3H), 1.2 (d, 0.8H), 0.85 (d, 2.2H); ESI-MS (m/z): 565.3 [M+1]⁺.

Соединение 227: (4-(4-хлорпиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-пиазол-3-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон



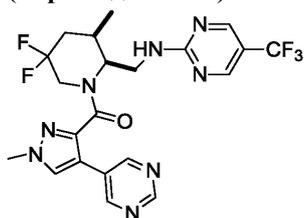
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 МГц) δ 8.55-8.35 (m, 3H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (m, 0.8H), 7.8 (m, 0.2H), 7.6 (d, 0.2H), 7.45 (d, 0.8H), 7.4 (dd, 0.2H), 7.3 (dd, 0.8H), 5.1 (m, 0.2H), 4.8 (m, 0.8H), 4.3 (m, 1H), 3.7 (s, 0.8H), 3.4 (s, 2.2H), 3.6-3.3 (m, 3H), 2.2-2.0 (m, 3H), 1.15 (d, 0.6H), 0.9 (d, 2.4H); ESI-MS (m/z): 530.3 $[M+1]^+$.

Соединение 229: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



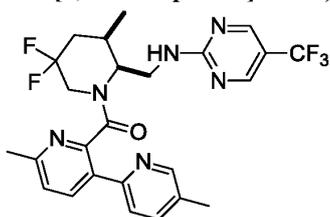
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.6-8.4 (m, 2H), 8.1 (s, 0.7H), 8.05 (s, 0.3H), 7.93 (s, 1H), 7.9-7.7 (m, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.4 (ушир s, 0.7H), 5.9 (ушир s, 0.3H), 5.3-5.1 (m, 1H), 4.4-4.3 (m, 0.7H), 4.2-3.9 (m, 1.2H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.7-3.4 (m, 1.4H), 3.2-3.0 (m, 0.7H), 2.5-2.1 (m, 2H), 2.1-1.7 (m, 1H), 1.2 (d, 1H), 1.0 (d, 2H); ESI-MS (m/z): 563.7 $[M+1]^+$.

Соединение 230: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиридин-5-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



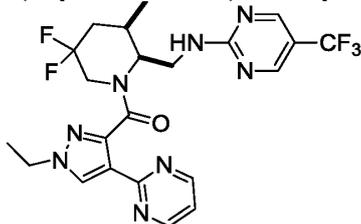
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9.1 (ушир d, 1H), 8.9-8.7 (m, 2H), 8.6-8.4 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.25 (ушир s, 0.5H), 5.9 (ушир s, 0.5H), 5.2-5.1 (m, 0.5H), 5.1-5.0 (m, 0.5H), 4.7-4.6 (m, 0.5H), 4.5-4.4 (m, 0.5H), 4.2-3.9 (m, 1H), 4.05 (s, 1.5H), 3.9 (s, 1.5H), 3.9-2.7 (m, 0.5H), 3.7-3.5 (m, 1.5H), 3.2-3.0 (m, 0.5H), 2.4-1.8 (m, 3H), 1.2 (d, 1.6H), 1.0 (d, 1.4H); ESI-MS (m/z): 496.8 $[M+1]^+$.

Соединение 231: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(5,6'-диметил-[2,3'-бипиридин]-2'-ил)метанон



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.8 (ушир s, 1H), 8.5 (s, 3H), 7.95 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.45-3.4 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 1H), 2.9-2.8 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.0 (d, 3H); ESI-MS (m/z): 521.3 $[M+1]^+$.

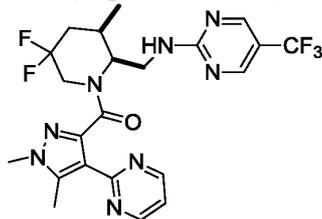
Соединение 232: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-этил-4-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.9 (s, 2H), 8.6-8.3 (m, 3H), 7.4-7.0 (m, 2H), 5.4-5.3 (m, 0.5H), 5.2-5.1 (0.5H), 4.4-4.3 (m, 2H), 4.3-4.1 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 1H), 3.6-3.1 (m, 2H), 2.5-2.0 (m, 3H), 1.7-1.6 (m, 3H), 1.2

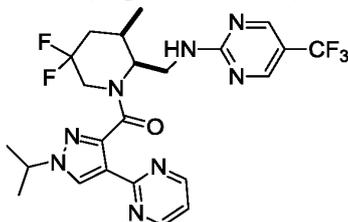
(d, 1.6H), 1.0 (d, 1.4H); ESI-MS (m/z): 511.0 [M+1]⁺.

Соединение 233: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1,5-диметил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пирозол-3-ил)метанон



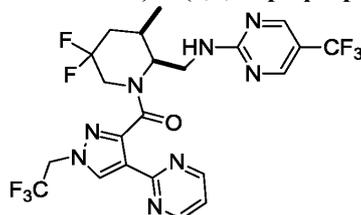
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.9-8.8 (m, 2H), 8.6-8.45 (m, 2H), 7.6 (ушир s, 0.6H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.85-6.8 (m, 0.4H), 5.35-5.3 (m, 0.4H), 5.2-5.1 (m, 0.6H), 4.2-4.1 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.6-3.55 (m, 0.4H), 3.5-3.4 (m, 0.6H), 3.3-3.2 (m, 0.4H), 3.1-3.0 (m, 0.6H), 2.8 (s, 1.3H), 2.7 (s, 1.7H), 2.6-2.5 (m, 0.6H), 2.5-2.4 (m, 0.4H), 2.3-2.15 (m, 1H), 2.1-1.8 (m, 1H), 1.2 (d, 1.3H), 1.05 (d, 1.7H); ESI-MS (m/z): 511.1 [M+1]⁺.

Соединение 237: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-изопропил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пирозол-3-ил)метанон



¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.80-8.78 (m, 2H), 8.54-8.42 (m, 2H), 8.25-8.14 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 5.3-5.2 (m, 0.5H), 5.15-5.05 (m, 0.5H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 0.5H), 4.1-4.0 (m, 0.5H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 1H), 3.35-2.95 (m, 1H), 2.6-2.35 (m, 1H), 2.3-2.05 (m, 1H), 1.57 (d, 6H), 1.19 (d, 1.7H), 0.98 (m, 1.3H) м.д.; ESI-MS (m/z): 525.40 [M+1]⁺.

Соединение 238: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(4-(пиримидин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирозол-3-ил)метанон



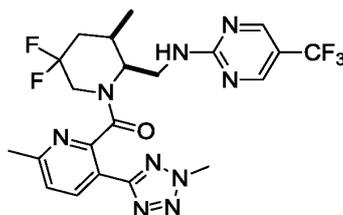
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.86-8.83 (m, 2H), 8.54-8.38 (m, 2H), 8.35 (s, 0.5H), 8.22 (s, 0.5H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 0.5H), 6.85-6.75 (m, 0.5H), 5.3-5.2 (m, 0.5H), 5.15-5.05 (m, 0.5H), 4.84-4.72 (m, 2H), 4.15-4.0 (m, 0.5H), 4.0-3.95 (m, 0.5H), 3.8-3.7 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 0.5H), 3.5-3.4 (m, 0.5H), 3.4-3.35 (m, 0.5H), 3.15-3.0 (m, 0.5H), 2.6-2.5 (m, 0.5H), 2.4-2.3 (m, 0.5H), 2.25-2.1 (m, 1H), 1.20 (d, 1.5H), 0.98 (d, 1.5H) м.д.; ESI-MS (m/z): 565.70 [M+1]⁺.

Соединение 239: ((2S,3R)-2-(((5-этилпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)(5-(4-фторфенил)-2-метилтиазол-4-ил)метанон



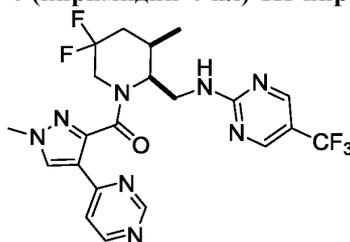
¹H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8.03 (s, 2.0H), 7.40-7.36 (m, 2.0H), 7.16-7.08 (m, 2.0H), 4.85-4.75 (m, 1.0H), 4.3-4.2 (m, 1.0H), 4.45-4.4 (m, 2.0H), 3.30 (s, 2.0H), 2.5-2.4 (m, 5.0H), 1.9-1.8 (m, 2.0H), 1.18 (t, 3.0H), 0.88 (d, 3.0H) м.д.; ESI-MS (m/z): 490.43 [M+1]⁺.

Соединение 240: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-ил)метанон



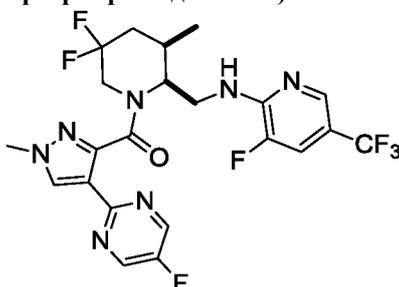
Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 6-метил-3-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиколиновой кислоты на стадии 3. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.43 (s, 2.0H), 8.31 (d, 1.0H), 7.31 (d, 1.0H), 5.35-5.25 (m, 1.0H), 5.05-4.95 (m, 1.0H), 4.31 (s, 3.0H), 3.95-3.85 (m, 1.0H), 3.85-3.75 (m, 1.0H), 3.4-3.3 (m, 1.0H), 3.1-2.95 (m, 1.0H), 2.69 (s, 3.0H), 1.6-1.5 (m, 1.0H), 0.93 (d, 3.0H) м.д.; ESI-MS (m/z): 512.4 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 241: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метанон



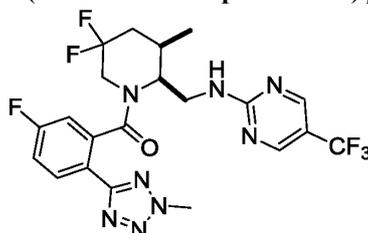
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9.20 (s, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 8.55-8.4 (m, 2H), 8.10 (s, 0.6H), 8.03 (s, 0.4H), 7.52-7.50 (m, 0.6H), 7.44-7.42 (m, 0.4H), 6.4-6.3 (m, 0.4H), 5.3-5.2 (m, 0.4H), 5.15-5.05 (m, 0.6H), 4.3-4.2 (m, 0.6H), 4.01 (s, 1.6H), 3.95 (s, 1.4H), 3.92-3.8 (m, 2H), 3.55-3.4 (m, 1.3H), 3.15-3.0 (m, 0.7H), 2.5-2.35 (m, 0.4H), 2.35-2.25 (m, 0.6H), 2.2-2.1 (m, 1.3H), 1.21 (d, 1.4H), 1.01 (d, 1.6H) м.д.; ESI-MS (m/z): 497.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 242: ((2S,3R)-5,5-дифтор-2-(((3-фтор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)(4-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанон



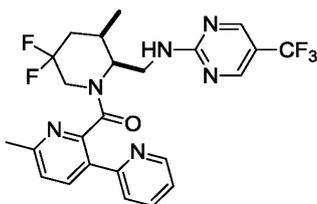
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.50 (s, 0.9H), 8.41 (s, 0.6H), 8.20 (s, 0.4H), 8.13 (s, 0.5H), 8.09 (s, 0.3H), 8.02 (s, 0.4H), 7.31-7.27 (m, 1.0H), 6.57 (ушир s, 0.5H), 6.25 (br s, 0.3H), 5.25-5.05 (m, 0.9H), 4.15-4.05 (m, 1.0H), 3.97 (d, 3.0H), 3.8-3.65 (m, 1.0H), 3.45-3.3 (m, 1.0H), 3.2-3.0 (m, 0.8H), 2.4-2.35 (m, 1.0H), 2.25-2.2 (m, 0.7H), 2.2-2.1 (m, 1.0H), 2.05-1.95 (m, 1.0H), 1.22 (d, 1.3H), 0.98 (d, 1.7H) м.д.; ESI-MS (m/z): 532.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 252: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(5-фтор-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)фенил)метанон

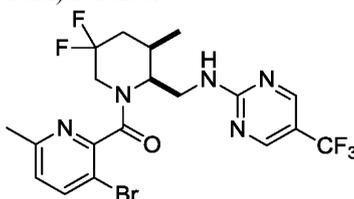


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.5-8.4 (m, 1.8H), 8.4-8.3 (m, 0.2H), 8.2-8.1 (m, 0.6H), 8.1-8.0 (m, 0.4H), 7.2-7.1 (m, 0.4H), 7.1-7.0 (m, 0.6H), 7.0-6.9 (m, 1H), 5.4-5.25 (m, 0.8H), 5.1-5.0 (m, 0.8H), 4.37 (s, 2.0H), 4.28 (s, 1.0H), 4.2-4.1 (m, 0.8H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1.8H), 2.35-2.2 (m, 1H), 2.2-2.05 (m, 1H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.85-1.7 (m, 2.0H), 1.6-1.5 (m, 2H), 1.10 (d, 2.0H), 1.02 (d, 1.0H) м.д.; ESI-MS (m/z): 515.00 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 16: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(6'-метил-[2,3'-бипиридин]-2'-ил)метанон



Стадия 1: (3-бром-6-метилпиридин-2-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон



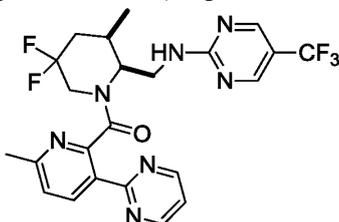
Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 3-бром-6-метилпиколиновой кислоты на стадии 3. ESI-MS (m/z): 508.06/510.08 [M+1]⁺.

Стадия 2: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(6'-метил-[2,3'-бипиридин]-2'-ил)метанон

К раствору (3-бром-6-метилпиридин-2-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанона (1 экв.) и 2-(трибутилстаннил)пиридина (1,2 экв.) в DMF добавляли Pd(PPh₃)₄ (10 мол.%). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе и затем смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в EtOAc и промывали насыщ. NaHCO₃, рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения. ESI-MS (m/z): 507.2 [M+1].

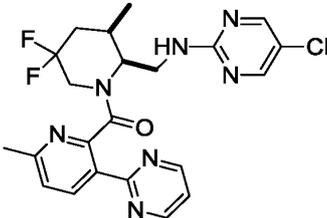
Соединения 17, 54, и 99 получали способом, аналогичным способу для соединения 16.

Соединение 17: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метанон

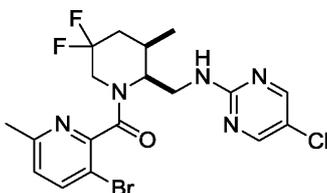


¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.81-8.79 (m, 2H), 8.6 (ушир s, 1H), 8.55-8.50 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.4-3.35 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 1H), 2.85-2.8 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.25-2.2 (m, 1H), 2.05-2.0 (m, 1H), 1.00 (d, 3H) м.д.; ESI-MS (m/z): 508.03 [M+1]⁺.

Соединение 18: ((2S,3R)-2-(((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)(6-метил-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метанон



Стадия 1: (3-бром-6-метилпиридин-2-ил)((2S,3R)-2-(((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)метанон



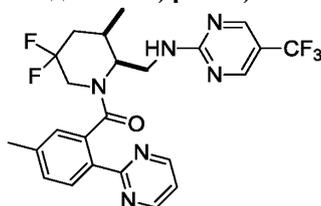
Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соеди-

нении 1, с использованием 2,5-дихлорпиримидина на стадии 1 и 3-бром-6-метилпиколиновой кислоты на стадии 3. ESI-MS (m/z): 473.93/475.81 [M+1]⁺.

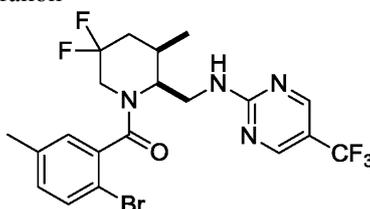
Стадия 2: ((2S,3R)-2-(((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)(6-метил-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метанон

Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 16, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиримидина на стадии 2. ESI-MS (m/z): 474.05 [M+1]⁺.

Соединение 55: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(5-метил-2-(пиримидин-2-ил)фенил)метанон



Стадия 1: (2-бром-5-метилфенил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон

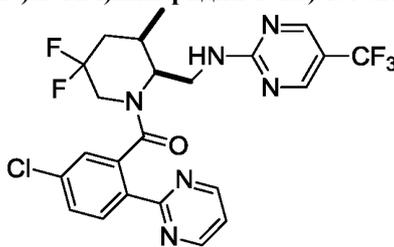


Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 2-бром-5-метилбензойной кислоты на стадии 3. ESI-MS (m/z): 507.0/509.0 [M+1]⁺.

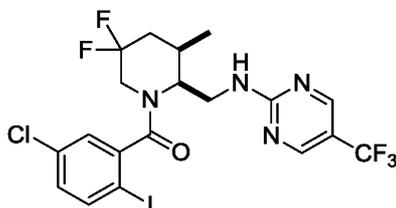
Стадия 2: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(5-метил-2-(пиримидин-2-ил)фенил)метанон

Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 16, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиримидина на стадии 2. ESI-MS (m/z): 506.94 [M+1]⁺.

Соединение 56: (5-хлор-2-(пиримидин-2-ил)фенил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон



Стадия 1: (5-хлор-2-йодфенил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон

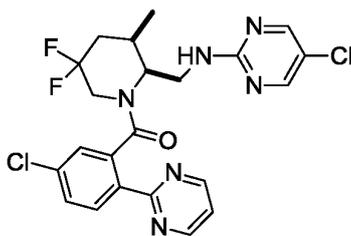


Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 2-бром-5-хлорбензойной кислоты на стадии 3. ESI-MS (m/z): 575.0 [M+1]⁺.

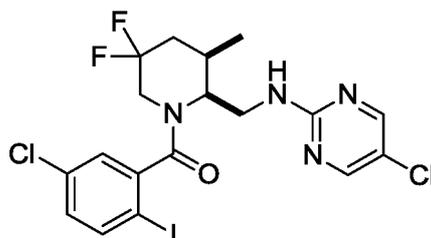
Стадия 2: (5-хлор-2-(пиримидин-2-ил)фенил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон

Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 16, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиримидина на стадии 2. ESI-MS (m/z): 526.92 [M+1]⁺.

Соединение 57: (5-хлор-2-(пиримидин-2-ил)фенил)((2S,3R)-2-(((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)метанон



Стадия 1: (5-хлор-2-йодфенил)((2S,3R)-2-(((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)метанон

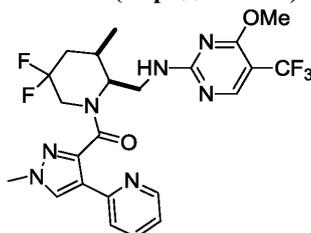


Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 2,5-дихлорпиримидина на стадии 1 и 2-бром-5-хлорбензойной кислоты на стадии 3. ESI-MS (m/z): 540.93 [M+1]⁺.

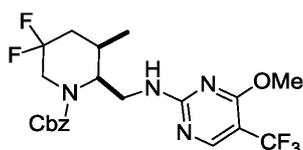
Стадия 2: (5-хлор-2-(пиримидин-2-ил)фенил)((2S,3R)-2-(((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)метанон

Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 16, с использованием 2-(трибутилстаннил)пиримидина на стадии 2. ESI-MS (m/z): 493.3 [M+1]⁺.

Соединение 102: ((2S,3R)-5,5-дифтор-2-(((4-метокси-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон

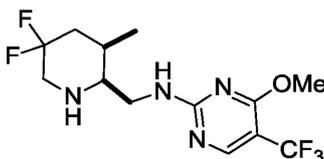


Стадия 1: (2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-2-(((4-метокси-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-3-метил пиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 2-хлор-4-метокси-5-(трифторметил)пиримидина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 475.22 [M+1]⁺.

Стадия 2: N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-4-метокси-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

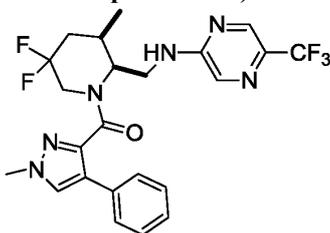


Смесь (2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-2-(((4-метокси-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата и 10% Pd/C и EtOAc перемешивали в атмосфере водорода из баллона. Когда исходное вещество было потреблено, как оценивали с помощью анализа Т.Л.С., реакцию смесь фильтровали через набивку целита и промывали EtOAc. Органические фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дальнейшей очистки. ESI-MS (m/z): 341.06 [M+1]⁺.

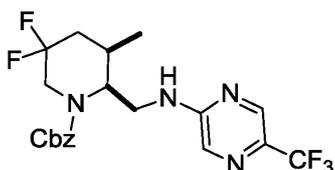
Стадия 3: ((2S,3R)-2-(((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)метил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)(5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон

Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, стадии 3, с использованием 1-метил-4-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты. ESI-MS (m/z): 526.2 [M+1]⁺.

Соединение 120: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((3-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метанон

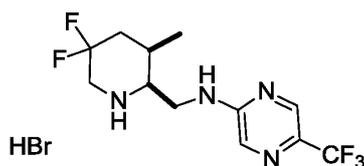


Стадия 1: (2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат



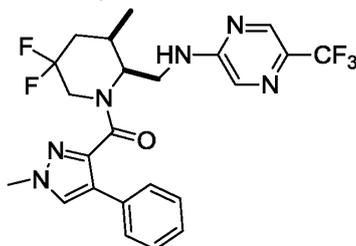
Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина на стадии 1. ESI-MS (m/z): 445.4 [M+1]⁺.

Стадия 2: N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиразин-2-амин гидробромид



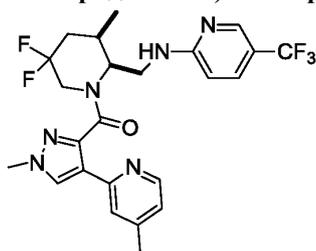
Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, стадии 2. ESI-MS (m/z): 311.3 [M+1]⁺.

Стадия 3: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метанон

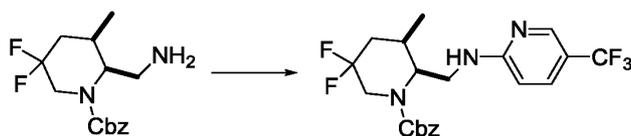


Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, стадии 3, с использованием 1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.15 (s, 0.25H), 8.05 (s, 0.75H), 7.8 (s, 0.75H), 7.7 (s, 0.25H), 7.2-7.1 (m, 6H), 6.4 (m, 0.8H), 5.1 (m, 0.2H), 5.0 (m, 0.26H), 4.75 (m, 0.75H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.65 (s, 0.8H), 3.60 (s, 2.2H), 3.4-3.3 (m, 2H), 2.75-2.9 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.0 (d, 0.85H), 0.70 (d, 2.15H); ESI-MS (m/z): 495.07 [M+1]⁺.

Соединение 162: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(4-метилпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метанон

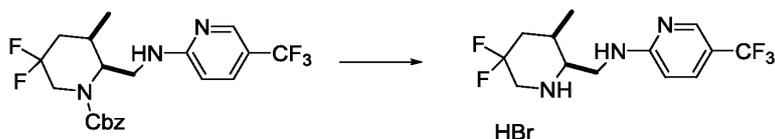


Стадия 1: (2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат



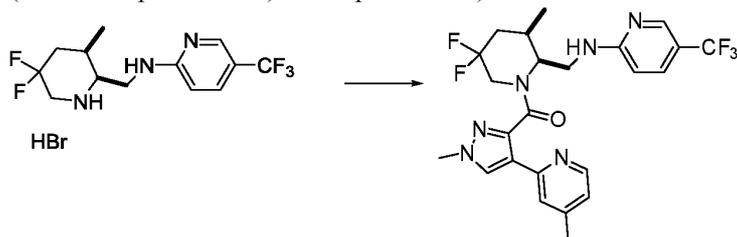
К смеси (2S,3R)-бензил-2-(аминометил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) и K₂CO₃ (2 экв.) в DMF (20 мл) добавляли 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч, после чего считали, что исходное вещество было потреблено, как было показано с помощью обращенно-фазной аналитической HPLC. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (3×), рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде практически бесцветного масла, которое отверждалось. ESI-MS (m/z): 444.4 [M+1]⁺.

Стадия 2: N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин гидробромид



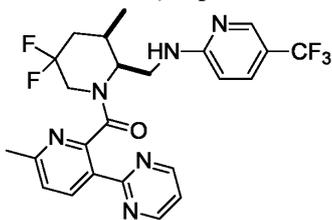
К карбамату из предыдущей стадии добавляли 30%-ный HBr в HOAc. Реакционную смесь перемешивали при к.т. (1-3 ч) до тех пор, пока исходное вещество не было потреблено, как оценивали с помощью анализа HPLC. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены, которую использовали без очистки. ESI-MS (m/z): 310.3 [M+1]⁺.

Стадия 3: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон

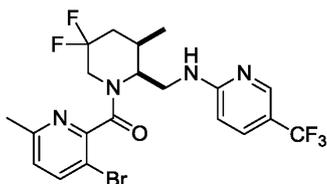


Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 1-метил-4-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты на стадии 3. ESI-MS (m/z): 509.22 [M+1]⁺.

Соединение 183: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метанон



Стадия 1: (3-бром-6-метилпиридин-2-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон



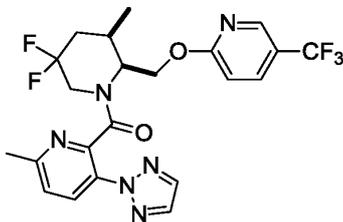
Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина на стадии 1 и 3-бром-6-метилпиколиновой кислоты на стадии 3. ESI-MS (m/z): 507.12/509.1 [M+1]⁺.

Стадия 4; ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метанон

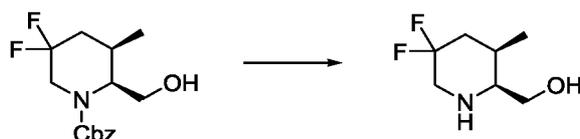
Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан

для соединения 16, с использованием (3-бром-6-метилпиридин-2-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанона и 2-(трибутилстаннил)пиримидина. ESI-MS (m/z): 507.16 [M+1]⁺.

Соединение 204: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)метанон

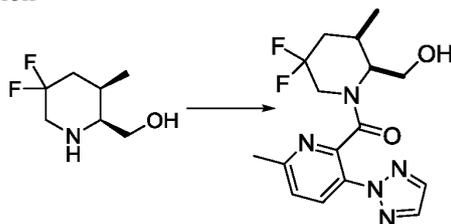


Стадия 1: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метанол



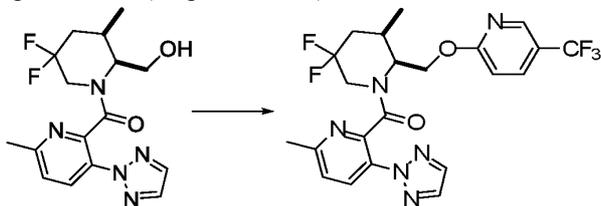
Смесь (2S, 3R)-бензил-5,5-дифтор-2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата и 10% Pd/C и EtOAc перемешивали в атмосфере H₂ из баллона до тех пор, пока анализ Т.Л.С. не указывал на то, что исходное вещество было потреблено. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита, промывая EtOAc. Органические фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дальнейшей очистки. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 3.5-3.65 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.8-2.95 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.85-2.1 (m, 2H), 0.97-1.01 (dm, 3H).

Стадия 2: ((2S,3R)-5,5-дифтор-2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-ил)(6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)метанон



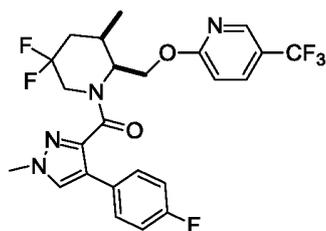
К раствору ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метанола (1 экв.) и DIEA (4 экв.) в DMF добавляли 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновую кислоту (1,5 экв.), затем добавляли HATU (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем разбавляли 1M HCl и EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали 1M HCl (2×), насыщ., водн. NaHCO₃ (2×), рассолом (1×), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. ESI-MS (m/z): 351.99 [M+1]⁺.

Стадия 3: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)метанон

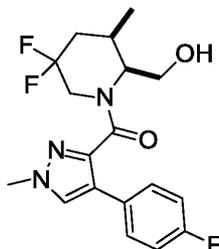


К раствору ((2S,3R)-5,5-дифтор-2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-ил)(6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-2-ил)метанола (1 экв.) и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридина (4 экв.) в DMF добавляли NaH (1,5 экв.). По прошествии 20 мин добавляли одну каплю 1M HCl для гашения реакционной смеси и неочищенную смесь очищали посредством обращенно-фазной препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. ESI-MS (m/z): 496.9 [M+1]⁺.

Соединение 205: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пирозол-3-ил)метанон



Стадия 1: ((2S,3R)-5,5-дифтор-2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-ил)(4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанон

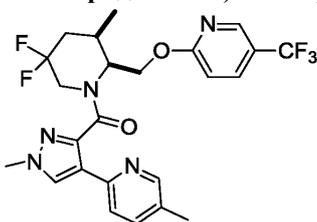


Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения 204, с использованием ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метанола и 4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты. ESI-MS (m/z): 368.09 [M+1]⁺.

Стадия 2: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения 204, с использованием ((2S,3R)-5,5-дифтор-2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-ил)(4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанола и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридина. ESI-MS (m/z): 512.73 [M+1]⁺.

Соединение 206: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(5-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



Стадия 1: ((2S,3R)-5,5-дифтор-2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-ил)(1-метил-4-(5-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



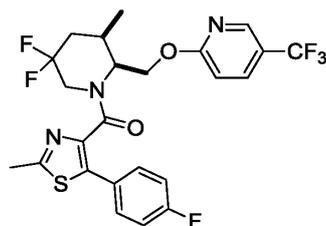
Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения 204, с использованием ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метанола и 1-метил-4-(5-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты. ESI-MS (m/z): 365.11 [M+1]⁺.

Стадия 2; ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(5-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения 204, с использованием ((2S,3R)-5,5-дифтор-2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-ил)(1-метил-4-(5-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанола и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридина. ESI-MS (m/z): 510.14 [M+1]⁺.

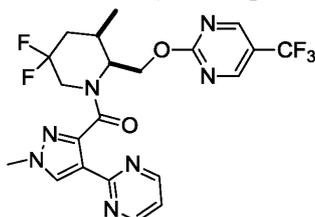
Соединения 207, 222-223 и 244-248 получали способом, аналогичным способу для соединения 204.

Соединение 207: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(5-(4-фторфенил)-2-метилтиазол-4-ил)метанон



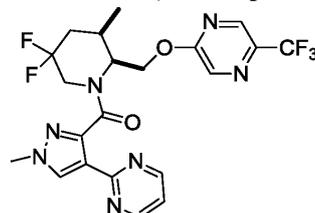
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.45 (s, 0.4H), 8.30 (s, 0.6H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.2 (ушир s, 0.4H), 5.0-4.9 (m, 0.6H), 4.75-4.7 (m, 0.5H), 4.6-4.5 (m, 0.5H), 4.40-4.37 (m, 0.6H), 4.10 (ушир s, 0.5H), 3.85-3.75 (m, 0.5H), 3.50-3.35 (m, 0.5H), 3.15-3.05 (m, 0.5H), 2.69 (s, 1.3H), 2.59 (s, 1.7H), 2.30-2.20 (m, 0.7H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.85-1.6 (m, 1H), 1.15 (d, 1.3H), 0.86 (d, 1.7H) м.д.; ESI-MS (m/z): 530.25 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 222: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метанон



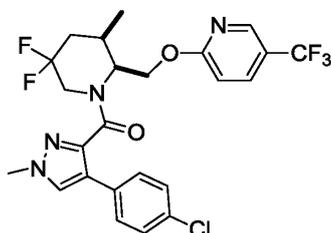
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.80 (s, 1.3H), 8.70 (s, 0.7H), 8.59-8.57 (m, 0.7H), 8.48-8.46 (m, 1.3H), 8.11 (s, 0.7H), 8.06 (s, 0.3H), 7.05-6.95 (m, 0.4H), 6.96-6.93 (m, 0.6H), 5.35-5.15 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, 1.4H), 4.68-4.65 (m, 0.6H), 3.98 (s, 2.1H), 3.88 (s, 0.9H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.7-3.55 (m, 1H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.2-2.05 (m, 2H), 1.20 (s, 2.1H), 0.96 (d, 0.9H) м.д.; ESI-MS (m/z): 498.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 223: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метанон

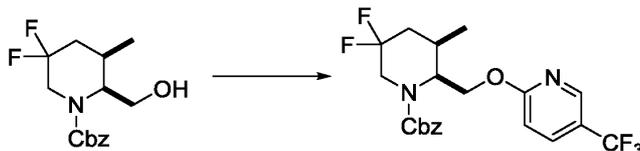


^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.6-8.58 (m, 1H), 8.56-8.49 (m, 0.6H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.35-8.31 (m, 0.4H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.11 (s, 0.6H), 7.99 (s, 0.4H), 7.05-7.02 (m, 0.5H), 6.98-6.95 (m, 0.5H), 5.4-5.15 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.7-4.55 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 0.4H), 3.96 (s, 1.7H), 3.9-3.8 (m, 0.6H), 3.76 (s, 1.3H), 3.55-3.4 (m, 0.6H), 3.3-3.2 (m, 0.4H), 2.5-2.35 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 1H), 1.20 (d, 1.7H), 0.96 (d, 1.3H) м.д.; ESI-MS (m/z): 498.2 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 208: (4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон



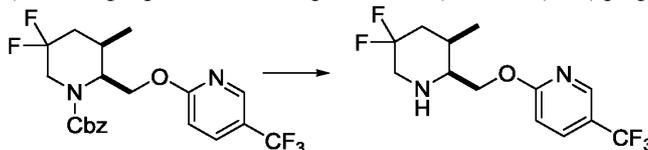
Стадия 1: (2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси (2S, 3R)-бензил-5,5-дифтор-2-(гидрокси-метил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) и CS_2CO_3 (2 экв.) в DMF добавляли 2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли

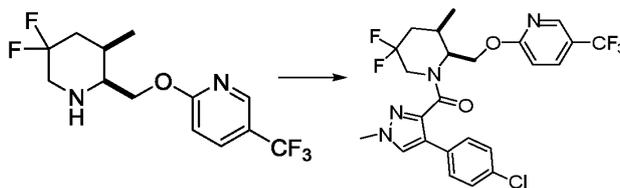
и органический слой промывали 1M HCl (2×), насыщ., водн. NaHCO₃ (2×), рассолом (1×), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Хроматография на SiO₂ (EtOAc/гекс.) давала указанное в заголовке соединение.

Стадия 2: 2-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метокси)-5-(трифторметил)пиридин



К карбамату из предыдущей стадии добавляли 30%-ный НВг в НОАс. Реакционную смесь перемешивали при к.т. (1-3 ч) до тех пор, пока исходное вещество не было потреблено, как оценивали с помощью анализа HPLC. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены, которую использовали без очистки. ESI-MS (m/z): 311.3 [M+1]⁺.

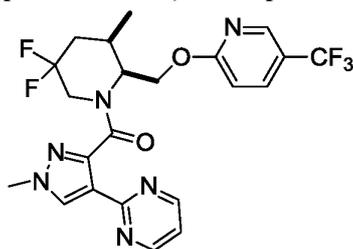
Стадия 3: (4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон



К раствору 2-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метокси)-5-(трифторметил)пиридина (1 экв.) и DIEA (4 экв.) в DMF добавляли 4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (1,5 экв.), затем добавляли HATU (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем разбавляли 1M HCl и EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали 1M HCl (2×), насыщ. водн. NaHCO₃ (2×), рассолом (1×), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.46 (s, 0.5H), 8.30 (s, 0.5H), 8.80-8.75 (m, 0.5H), 8.70-8.65 (m, 0.5H), 7.49 (s, 0.5H), 7.42 (s, 0.5H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 0.5H), 6.55-6.50 (m, 0.5H), 5.30 (ушир s, 0.5H), 5.05-4.95 (m, 0.5H), 4.8-4.7 (m, 0.5H), 4.63-4.6 (m, 0.5H), 4.5-4.35 (m, 1H), 4.3 (br s, 0.5H), 4.1-4.0 (m, 0.5H), 3.93 (s, 1.5H), 3.84 (s, 1.5H), 3.45-3.3 (m, 0.5H), 3.2-3.05 (m, 0.5H), 2.4-2.25 (m, 0.5H), 2.23-2.2 (m, 0.5H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.7-1.6 (m, 1H), 1.16 (d, 1.5H), 0.89 (d, 1.5H) м.д.; ESI-MS (m/z): 529.3 [M+1]⁺.

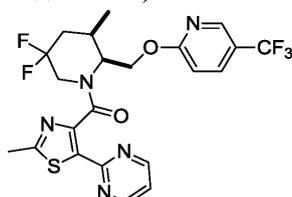
Соединения 212-214, 216, 220 и 243 получали способом, аналогичным способу для соединения 208.

Соединение 212: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метанон



¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.60 (d, 0.7H), 8.51 (s, 0.7H), 8.42 (d, 1.3H), 8.35 (s, 0.3H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.05-7.0 (m, 0.4H), 6.95-6.92 (m, 0.6H), 6.84-6.80 (m, 1H), 5.30-5.15 (m, 1.2H), 4.86 (m, 1.3H), 4.56 (m, 0.8H), 4.2-4.05 (m, 0.6H), 3.97 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.82-3.7 (m, 1H), 3.65-3.5 (m, 0.6H), 3.35-3.2 (m, 0.4H), 2.5-2.3 (m, 1.4H), 2.25-2.05 (m, 1.6H), 1.19 (d, 2H), 0.95 (d, 1H) м.д.; ESI-MS (m/z): 497.3 [M+1]⁺.

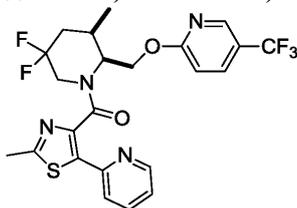
Соединение 213: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-метил-5-(пиридин-2-ил)тиазол-4-ил)метанон



¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.64-8.63 (m, 0.7H), 8.51-8.48 (m, 2H), 8.33 (s, 0.3H), 7.82-7.78 (m, 1H),

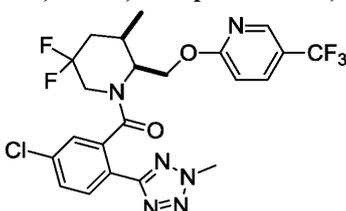
7.09-7.05 (m, 0.4H), 7.01-6.95 (m, 0.6H), 6.83-6.8 (m, 1H), 5.25-5.15 (ушир m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1.3H), 4.57-4.54 (m, 0.7H), 3.95 (ушир s, 0.4H), 3.75-3.55 (m, 1.4H), 3.4-3.25 (m, 0.4H), 2.76 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.5-2.3 (m, 1H), 2.25-2.1 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1.4H), 1.9-1.7 (m, 1.8H), 1.7-1.6 (m, 0.6H), 1.19 (d, 2H), 0.96 (d, 1H) м.д.; ESI-MS (m/z): 514.08 [M+1]⁺.

Соединение 214: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-метил-5-(пиридин-2-ил)тиазол-4-ил)метанон



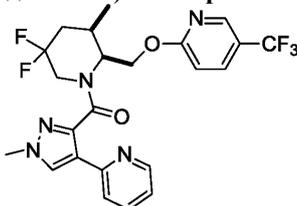
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 8.77-8.73 (m, 1H), 8.46-8.41 (m, 2H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 0.6H), 5.35-5.30 (m, 0.7H), 5.05-4.95 (m, 0.8H), 4.85-4.70 (m, 3H), 4.5-4.3 (m, 1H), 3.8-3.6 (m, 0.9H), 3.5-3.3 (m, 1H), 2.98 (s, 1.5H), 2.90 (s, 1.5H), 2.5-2.3 (m, 1H), 2.25-2.1 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.20 (d, 2H), 0.88 (d, 1H) м.д.; ESI-MS (m/z): 513.3 [M+1]⁺.

Соединение 216: (5-хлор-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)фенил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон



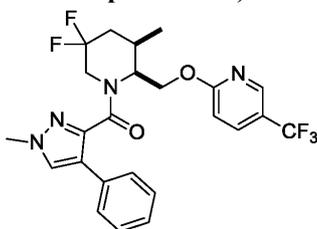
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.50-8.36 (m, 1.0H), 8.15-8.05 (m, 1.0H), 7.92-7.75 (m, 1.0H), 7.55-7.35 (m, 3.0H), 7.0-6.8 (m, 1.0H), 5.4-5.3 (m, 2.0H), 5.15-4.95 (m, 1.0H), 4.85-4.65 (m, 1.0H), 4.36 (s, 2.0H), 4.15 (s, 1.0H), 3.90-3.8 (m, 0.4H), 3.7-3.4 (m, 1.2H), 3.25-3.05 (m, 0.3H), 2.25-2.15 (m, 2.0H), 1.21 (d, 2.0H), 0.90 (d, 1.0H) м.д.; ESI-MS (m/z): 553.2 [M+Na]⁺.

Соединение 220: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



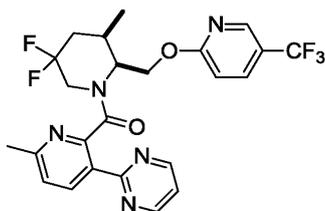
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.6 (br s, 0.5H), 8.5 (ушир s, 0.5H), 8.4 (ушир s, 0.5H), 8.3 (ушир s, 0.5H), 7.9-7.8 (m, 1H), 7.8-7.5 (m, 3H), 7.2 (m, 0.5H), 7.05 (m, 0.5H), 6.8 (d, 0.5H), 6.6 (d, 0.5H), 5.4 (m, 0.5H), 5.1 (m, 0.5H), 4.9-4.7 (m, 1H), 4.6-4.4 (m, 1H), 4.35 (m, 0.5H), 4.0 (m, 0.5H), 3.95 (s, 1.5H), 3.8 (s, 1.5H), 3.6-3.5 (m, 0.5H), 3.3-3.2 (m, 0.5H), 2.4-1.7 (m, 3H), 1.2 (d, 1.5H), 0.95 (d, 1.5H); ESI-MS (m/z): 496.0 [M+1]⁺.

Соединение 243: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-фенил-1H-пиразол-3-ил)метанон

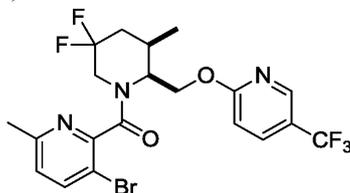


¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.6-8.47 (m, 1.0H), 8.4-8.31 (m, 1.0H), 7.94-7.89 (m, 1.0H), 7.85-7.75 (m, 0.5H), 7.7-7.6 (m, 1.5H), 7.6-7.45 (m, 2.0H), 7.2-7.1 (m, 0.5H), 7.1-7.0 (m, 0.5H), 6.85-6.75 (m, 0.5H), 6.55-6.5 (m, 0.5H), 5.4-5.35 (m, 0.5H), 5.1-5.0 (m, 0.5H), 4.85-4.7 (m, 1.0H), 4.55-4.4 (m, 1.0H), 4.4-4.3 (m, 0.5H), 4.1-4.0 (m, 0.5H), 3.94 (s, 1.5H), 3.85 (s, 1.5H), 3.6-3.55 (m, 0.5H), 3.3-3.15 (m, 0.5H), 2.4-2.3 (m, 0.5H), 2.25-2.2 (m, 0.5H), 2.1-2.05 (m, 1.0H), 1.7-1.6 (m, 1.0H), 1.19 (d, 1.5H), 0.93 (d, 1.5H) м.д.; ESI-MS (m/z): 495.97 [M+1]⁺.

Соединение 215: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метанон



Стадия 1: (3-бром-6-метилпиридин-2-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон

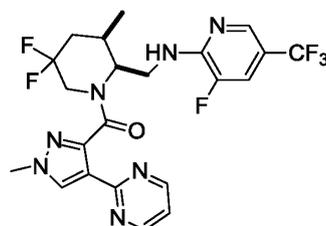


Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения 208, с использованием 2-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метокси)-5-(трифторметил)пиридина и 3-бром-6-метилпиридина.

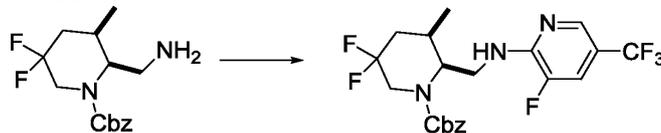
Стадия 2: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(пириимидин-2-ил)пиридин-2-ил)метанон

К раствору (3-бром-6-метилпиридин-2-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанона (1 экв.) и 2-(трибутилстаннил)пириимидина (1,2 экв.) в DMF добавляли Pd(PPh₃)₄ (10 мол.%). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе и затем смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в EtOAc и промывали насыщ. NaHCO₃ раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.69-8.67 (m, 1.0H), 8.58-8.54 (m, 1.6H), 8.47-8.45 (m, 1.0H), 8.45-8.4 (m, 0.4H), 7.74-7.72 (m, 1.0H), 7.3-7.27 (m, 1.0H), 7.2-7.15 (m, 0.4H), 7.05-7.0 (m, 0.6H), 6.8-6.75 (m, 1.0H), 5.15-5.05 (m, 1.0H), 4.85-4.8 (m, 1.0H), 4.7-4.6 (m, 1.0H), 3.8-3.75 (m, 0.5H), 3.6-3.45 (m, 1.0H), 3.4-3.25 (m, 0.5H), 2.57 (s, 1.6H), 2.50 (s, 1.4H), 2.45-2.4 (m, 0.4H), 2.4-2.3 (m, 0.6H), 2.2-2.0 (m, 2.0H), 1.12 (d, 1.6H), 0.86 (d, 1.4H) м.д.; ESI-MS (m/z): 508.4 [M+1]⁺.

Соединение 228: ((2S,3R)-5,5-дифтор-2-(((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пириимидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон

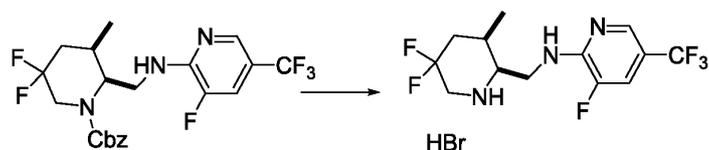


Стадия 1: (2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-2-(((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



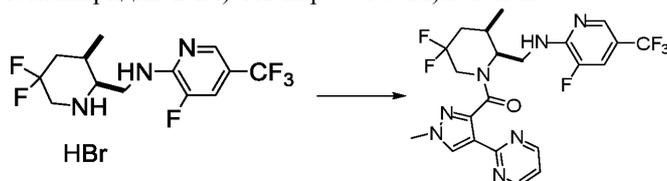
К смеси (2S,3R)-бензил-2-(аминометил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) и CS₂CO₃ (2 экв.) в DMF (20 мл) добавляли 2,3-дифтор-5-(трифторметил)пиридин (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего исходное вещество считали потребленным, как было показано с помощью обращенно-фазной аналитической HPLC. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (3×), раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде практически бесцветного масла, которое отверждалось. ESI-MS (m/z): 462.2 [M+1]⁺.

Стадия 2: N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-амин гидробромид



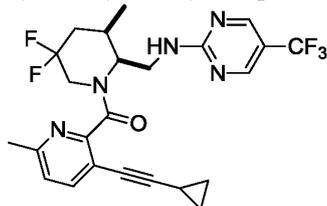
К карбамату из предыдущей стадии добавляли 30%-ный HBr в HOAc. Реакционную смесь перемешивали при к.т. (1-3 ч) до тех пор, пока исходное вещество не было потреблено, как оценивали с помощью анализа HPLC. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены, которую использовали без очистки. ESI-MS (m/z): 328.3 $[M+1]^+$.

Стадия 3: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(4-метилпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



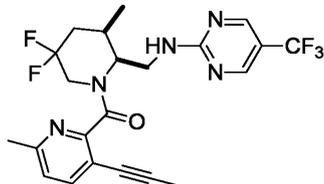
Указанное в заголовке соединение получали, следуя той же общей процедуре, что описана в соединении 1, с использованием 1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты на стадии 3. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.65 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.25 (s, 0.5H), 8.2 (s, 0.5H), 8.15 (s, 0.5H), 8.1 (s, 0.5H), 7.35-7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 5.35-5.2 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 0.5H), 4.15-4.05 (m, 0.5H), 4.0 (s, 1.5H), 3.95 (s, 1.5H), 3.9-3.8 (m, 0.5H), 3.6-3.5 (m, 0.5H), 3.5-3.3 (m, 1.5H), 3.2-3.05 (m, 0.5H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 1H), 2-1.6 (m, 1H), 1.25 (d, 1.5H), 1.0 (d, 1.5H); ESI-MS (m/z): 513.7 $[M+1]^+$.

Соединение 234: (3-(циклопропилэтинил)-6-метилпиримидин-2-ил) (((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон



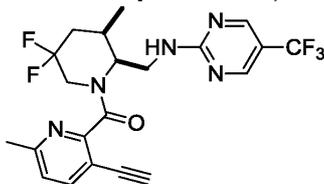
К раствору (3-бром-6-метилпиримидин-2-ил) ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанола (1 экв.) и этинилциклопропана (1,2 экв.) в диизопропиламин добавляли CuI (0,1 экв.) и Pd(Ph_3P) $_2\text{Cl}_2$ (5 мол.%). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 14 ч и затем охлаждали и концентрировали. Неочищенное вещество переносили в EtOAc и промывали насыщ., водн. NaHCO_3 , рассолом, сушили (Na_2SCu) и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на SiO_2 (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 МГц) δ 8.65-8.45 (m, 1.0H), 8.3-8.25 (s, 0.7H), 7.75-7.55 (m, 1.0H), 7.4-7.3 (s, 0.3H), 7.25-7.05 (m, 1.0H), 5.4-5.3 (m, 0.7H), 4.05-3.95 (m, 1.0H), 3.7-3.6 (m, 1.0H), 2.86 (s, 0.5H), 2.66 (s, 2.5H), 2.1-2.0 (m, 4.0H), 1.65-1.55 (m, 1.0H), 1.45-1.4 (m, 1.0H), 1.23 (d, 0.5H), 1.07 (d, 2.5H), 0.9-0.8 (m, 4.0H) м.д.; ESI-MS (m/z): 494.4 $[M+1]^+$.

Соединение 235: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(проп-1-ин-1-ил)пиримидин-2-ил)метанон



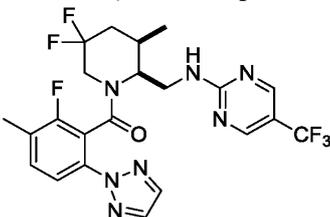
К раствору (3-бром-6-метилпиримидин-2-ил) ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанола (1 экв.) и трибутил(проп-1-ин-1-ил)станнана (1,2 экв.) в DMF добавляли CsF (2 экв.), CuI (0,1 экв.) и Pd(Ph_3P) $_4$ (5 мол.%). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 12 ч и затем охлаждали и концентрировали. Неочищенное вещество переносили в EtOAc и промывали насыщ., водн. NaHCO_3 , рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на SiO_2 (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения. $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 МГц) δ 8.50 (s, 1.0H), 8.27 (s, 1.0H), 8.57-8.54 (m, 1.0H), 7.12-7.09 (m, 1.0H), 5.4-5.3 (m, 1.0H), 4.15-3.95 (m, 1.0H), 3.7-3.6 (m, 1.0H), 3.6-3.4 (m, 2.0H), 2.65-2.55 (m, 1.0H), 2.5-2.4 (m, 1.0H), 2.34 (s, 3.0H), 2.2-2.1 (m, 4.0H), 1.06 (d, 3.0H) м.д.; ESI-MS (m/z): 468.32 $[M+1]^+$.

Соединение 236: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(3-этинил-6-метилпиримидин-2-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же общему протоколу, что описан для соединения 235, с использованием трибутил(этинил)станнана. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.51-8.47 (m, 2.0H), 7.95-7.85 (s, 0.7H), 7.81-7.71 (m, 1.0H), 7.22-7.14 (m, 1.0H), 6.05-6.0 (m, 0.3H), 5.3-5.2 (m, 0.3H), 5.15-5.05 (m, 0.7H), 3.90-3.7 (m, 2.0H), 3.55-3.45 (m, 0.5H), 3.4-3.3 (m, 1.5H), 3.1-2.95 (m, 1.0H), 2.67 (s, 2.1H), 2.52 (s, 0.9H), 2.45-2.35 (m, 1.0H), 2.25-2.15 (m, 1.0H), 1.95-1.80 (m, 1.0H), 1.20 (d, 0.9H), 1.01 (d, 2.1H) м.д.; ESI-MS (m/z): 454.27 $[\text{M}+1]^+$.

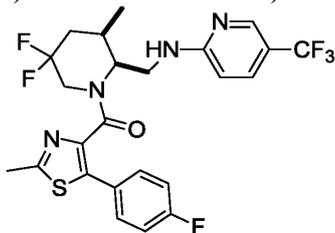
Соединение 251: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-3-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон



К 2-фтор-3-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоте в CH_2Cl_2 добавляли SOCl_2 . Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали в вакууме. Раствор хлорангидрида этой кислоты в CH_2Cl_2 добавляли к раствору N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина гидробромида и DIEA (4 экв.) в CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока исходный пиперидин не был потреблен согласно анализу HPLC. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и затем переносили в EtOAc и промывали 1M HCl, насыщ., водн. NaHCO_3 , рассолом, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на SiO_2 (EtOAc/гекс.) давала указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. ESI-MS (m/z): 514.1 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез соединения 185 и соединения 129

Соединение 185: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(5-(4-фторфенил)-2-метилтиазол-4-ил)метанон



Стадия 1: (2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси неочищенного аминного соединения г (1 экв.) и K_2CO_3 (2 экв.) в DMF (20 мл) добавляли 2-фтор-5-(трифторметил)пиримидин (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч, после чего исходное вещество считали потребленным, о чем указывала обращенно-фазная аналитическая HPLC. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и органическую фазу промывали вода (3×), рассолом, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на SiO_2 (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде практически бесцветного масла, которое отверждалось. ESI-MS (m/z): 444.4 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2: N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин гидробромид

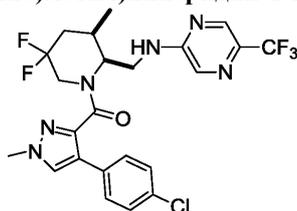
К карбамату из предыдущей стадии добавляли 30%-ный HBr в HOAc. Реакционную смесь перемешивали при к.т. (1-3 ч) до тех пор, пока исходное вещество не было потреблено, как оценивали с помощью анализа HPLC. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены, которую использовали без очистки. ESI-MS (m/z): 310.3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 3: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пипе-

ридин-1-ил)(5-(4-фторфенил)-2-метилтиазол-4-ил)метанон.

К раствору N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин гидробромида (10 мг) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (3 экв.), затем добавляли 5-(4-фторфенил)-2-метилтиазол-4-карбоновую кислоту (6 мг) и HATU (8 мг). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 ч и затем разбавляли EtOAc и промывали 1M HCl, насыщ., водн. NaHCO₃, рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое отверждалось. ESI-MS (m/z): 529.5 [M+1]⁺.

Соединение 129: (4-(4-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон



Стадия 1: (2S,3R)-бензил-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К смеси неочищенного аминного соединения г (1 экв.) и K₂CO₃ (2 экв.) в DMF (20 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиразин (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч, после чего исходное вещество считали потребленным, о чем указывала обращенно-фазная аналитическая HPLC. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (3×), рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на SiO₂ (EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. ESI-MS (m/z): 445.4 [M+1]⁺.

Стадия 2: N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиразин-2-амин гидробромид

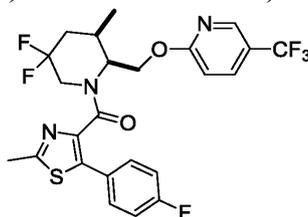
К карбамату из предыдущей стадии добавляли 30%-ный HBr в HOAc. Реакционную смесь перемешивали при к.т. (1-3 ч) до тех пор, пока исходное вещество не было потреблено, как оценивали с помощью анализа HPLC. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены, которую использовали без очистки. ESI-MS (m/z): 311.3 [M+1]⁺.

Стадия 3: (4-(4-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон

Указанное в заголовке соединение получали, следуя такой же общей процедуре, как процедура, описанная для Соединения 1, стадии 3, с использованием N-(((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)пиразин-2-амин гидробромида и 4-(4-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты. Очистка неочищенного остатка с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/гекс.) давала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла, которое отверждалось. ESI-MS (m/z): 529.9 [M+1]⁺.

Соединения 207, 208, 212, 213, 214, 215, 216, 220, 222, 223 и 228 получали способом, аналогичным способу, показанному выше для соединений 185 и 129.

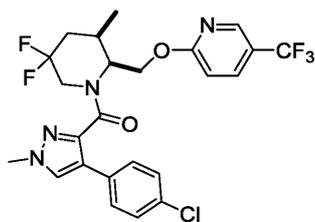
Соединение 207: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(5-(4-фторфенил)-2-метилтиазол-4-ил)метанон



¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8.45 (s, 0.4H), 8.30 (s, 0.6H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.11-7.07 (t, 1H), 6.97-6.92 (t, 1H), 6.76-6.72 (t, 1H), 5.2 (ушир s, 0.4H), 5.0-4.9 (m, 0.6H), 4.75-4.7 (m, 1H), 4.6-4.5 (m, 0.5H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.10 (ушир s, 0.5H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 0.5H), 3.15-3.05 (m, 0.5H), 2.69 (s, 1.3H), 2.59 (s, 1.7H), 2.30-1.8 (m, 2H), 1.15 (d, 1.2H), 0.86 (d, 1.8H); ESI-MS (m/z): 530.3 [M+1]⁺.

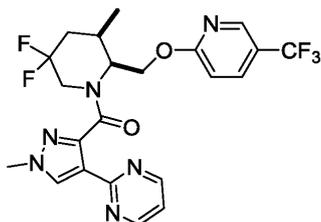
Соединение 208: (4-(4-хлорфенил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон

036542



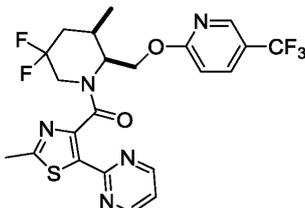
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.46 (s, 0.5H), 8.30 (s, 0.5H), 7.80-7.75 (dd, 0.5H), 7.70-7.65 (dd, 0.5H), 7.49 (s, 0.5H), 7.42 (s, 0.5H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.2 (d, 1H), 6.75 (d, 0.5H), 6.55 (d, 0.5H), 5.30 (ушир s, 0.5H), 5.05-4.95 (m, 0.5H), 4.8-4.7 (m, 0.5H), 4.63-4.6 (m, 0.5H), 4.5-4.4 (m, 1H), 4.3 (br s, 0.5H), 4.1-4.0 (m, 0.5H), 3.93 (s, 1.5H), 3.84 (s, 1.5H), 3.45-3.3 (m, 0.5H), 3.2-3.05 (m, 0.5H), 2.3-2.25 (m, 0.5H), 2.23-2.2 (m, 0.5H), 2.05-1.7 (m, 2H), 1.16 (d, 1.5H), 0.89 (d, 1.5H); ESI-MS (m/z): 529.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 212: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)метанон



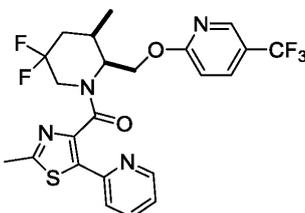
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.60 (d, 0.7H), 8.51 (s, 0.7H), 8.42 (d, 1.3H), 8.35 (s, 0.3H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.05-7.0 (m, 0.4H), 6.95-6.92 (m, 0.6H), 6.84-6.80 (m, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.2-4.05 (m, 0.3H), 3.97 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.82-3.7 (m, 0.7H), 3.65-3.5 (m, 0.6H), 3.35-3.2 (m, 0.4H), 2.5-2.3 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.19 (d, 2H), 0.95 (d, 1H); ESI-MS (m/z): 497.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 213: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-метил-5-(пиримидин-2-ил)тиазол-4-ил)метанон



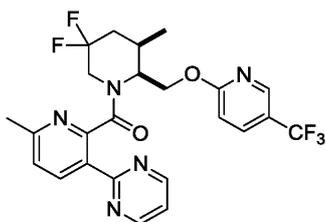
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.64-8.63 (d, 0.7H), 6.62 (ушир s, 0.7H), 8.5 (d, 1.3H), 8.33 (s, 0.3H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.09-7.05 (t, 0.4H), 7.01-6.95 (t, 0.6H), 6.83-6.8 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1.3H), 4.57-4.54 (m, 0.7H), 3.95 (m, 0.4H), 3.75-3.55 (m, 1.2H), 3.4-3.25 (m, 0.4H), 2.76 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.5-2.3 (m, 1H), 2.4-1.8 (m, 2H), 1.19 (d, 2H), 0.96 (d, 1H); ESI-MS (m/z): 514.08 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 214: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-метил-5-(пиридин-2-ил)тиазол-4-ил)метанон



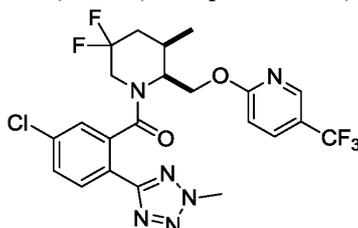
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 8.77-8.73 (m, 1H), 8.46-8.41 (m, 2H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 0.6H), 5.35-5.30 (m, 0.5H), 5.05-4.95 (m, 0.5H), 4.85-4.70 (m, 2.5H), 4.5-4.3 (m, 0.5H), 3.8-3.6 (m, 0.5H), 3.5-3.3 (m, 0.5H), 2.98 (s, 1.5H), 2.9 (s, 1.5H), 2.8-2.6 (s, 1H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.25-1.8 (m, 1H), 1.2 (d, 2H), 0.9 (d, 1H); ESI-MS (m/z): 513.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 215: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метанон



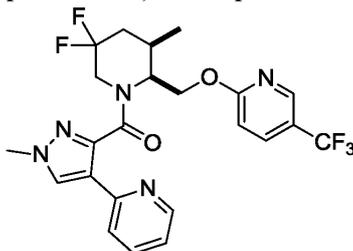
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.67 (d, 1H), 8.63-8.55 (m, 1.6H), 8.5 (s, 1H), 8.35 (ушир s, 0.4H), 7.8-7.7 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.25 (t, 0.5H), 7.05 (t, 0.5H), 6.8 (t, 1H), 5.2-5.1 (m, 1H), 4.9-4.85 (m, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 3.8 (ушир s, 0.5H), 3.65-3.45 (m, 1H), 3.4-3.25 (m, 0.5H), 2.6 (s, 1.6H), 2.5 (s, 1.4H), 2.5-2.3 (m, 1H), 2.2-1.9 (m, 2H), 1.2 (d, 1.5H), 0.9 (d, 1.5H); ESI-MS (m/z): 508.4 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 216: (5-хлор-2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)фенил((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон



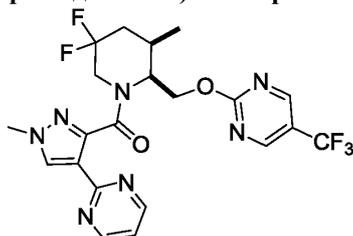
ESI-MS (m/z): 531.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 220: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



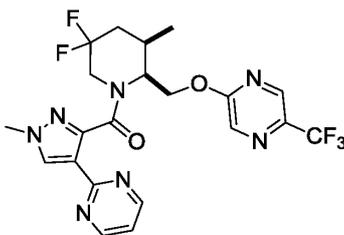
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.6 (ушир s, 0.5H), 8.5 (ушир s, 0.5H), 8.4 (ушир s, 0.5H), 8.3 (ушир s, 0.5H), 7.9-7.8 (m, 1H), 7.8-7.5 (m, 3H), 7.2 (m, 0.5H), 7.05 (m, 0.5H), 6.8 (d, 0.5H), 6.6 (d, 0.5H), 5.4 (m, 0.5H), 5.1 (m, 0.5H), 4.9-4.7 (m, 1H), 4.6-4.4 (m, 1H), 4.35 (m, 0.5H), 4.0 (m, 0.5H), 3.95 (s, 1.5H), 3.8 (s, 1.5H), 3.6-3.5 (m, 0.5H), 3.3-3.2 (m, 0.5H), 2.4-1.7 (m, 3H), 1.2 (d, 1.5H), 0.95 (d, 1.5H); ESI-MS (m/z): 496.0 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 222: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



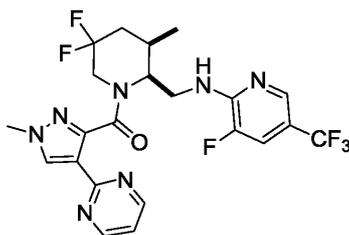
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.8 (s, 1.4H), 8.7 (s, 0.6H), 8.6 (d, 0.6H), 8.5 (d, 1.4H), 8.15 (s, 0.7H), 8.1 (s, 0.3H), 7.2 (m, 0.5H), 7.0 (t, 0.3H), 6.9 (t, 0.7H), 5.4-5.2 (m, 1H), 5.0-4.9 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 0.3H), 4.0 (s, 2H), 3.9 (s, 1H), 3.9-3.8 (m, 0.7H), 3.75-3.6 (m, 0.7H), 3.4 (m, 0.3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.4-2.0 (m, 2H), 1.2 (d, 2H), 1.0 (d, 1H); ESI-MS (m/z): 498.3 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 223: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((3-(трифторметил)пиазин-2-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



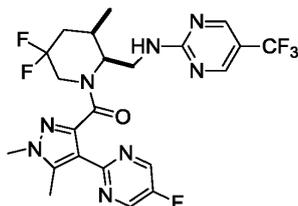
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.65 (d, 1H), 8.6 (s, 0.5H), 8.5 (d, 1.5H), 8.4 (s, 0.5H), 8.3 (s, 0.5H), 8.15 (s, 0.55H), 8.0 (s, 0.45H), 7.05 (t, 0.4H), 7.0 (m, 0.6H), 5.4-5.35 (m, 0.5H), 5.3 (t, 0.5H), 4.9 (dd, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 0.5H), 4.0 (s, 1.6H), 3.9-3.8 (m, 0.5H), 3.8 (s, 1.4H), 3.6-3.5 (m, 0.5H), 3.45-3.35 (m, 0.5H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.3-1.9 (m, 2H), 1.2 (d, 1.6H), 1.0 (d, 1.4H); ESI-MS (m/z): 498.2 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 228: ((2S,3R)-5,5-дифтор-2-(((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)(1-метил-4-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон



^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8.65 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.25 (s, 0.5H), 8.2 (s, 0.5H), 8.15 (s, 0.5H), 8.1 (s, 0.5H), 7.35-7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 5.35-5.2 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 0.5H), 4.15-4.05 (m, 0.5H), 4.0 (s, 1.5H), 3.95 (s, 1.5H), 3.9-3.8 (m, 0.5H), 3.6-3.5 (m, 0.5H), 3.5-3.3 (m, 1.5H), 3.2-3.05 (m, 0.5H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 1H), 2-1.6 (m, 1H), 1.25 (d, 1.5H), 1.0 (d, 1.5H); ESI-MS (m/z): 513.7 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение 264: ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(4-(5-фторпиримидин-2-ил)-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метанон



ESI-MS (m/z): 529.1 $[\text{M}+1]^+$.

Таблица 2. Характеристика MS иллюстративных соединений

| № Соединения | MS (m/z) | № Соединения | MS (m/z) | № Соединения | MS (m/z) |
|-----------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|
| 1 | 500.2 | 33 | 529.1 | 65 | 512.2 |
| 2 | 466.19 | 34 | 495.19 | 66 | 530.13 |
| 3 | 501.2 | 35 | 525.14 | 67 | 530.12 |
| 4 | 517.1 | 36 | 496.08 | 68 | 530.12 |
| 5 | 496.2 | 37 | 462.2 | 69 | 496.15 |
| 6 | 462.2 | 38 | 514.15 | 70 | 513.13 |
| 7 | 510.2 | 39 | 510.21 | 71 | 479.15 |
| 8 | 511.2 | 40 | 510.21 | 72 | 531.16 |
| 9 | 477.2 | 41 | 474.22 | 73 | 497.17 |
| 10 | 516.2 | 42 | 514.1 | 74 | 527.19 |
| 11 | 482.2 | 43 | 480.1 | 75 | 527.13 |
| 12 | 497.1 | 44 | 510.2 | 76 | 527.08 |
| 13 | 463.25 | 45 | 526.26 | 77 | 527.2 |
| 14 | 507.2 | 46 | 510.16 | 78 | 543.08 |
| 15 | 473.2 | 47 | 526.22 | 79 | 531.17 |
| 16 | 507.2 | 48 | 512.2 | 80 | 543.13 |
| 17 | 508.2 | 49 | 514.09 | 81 | 514.15 |
| 18 | 474.05 | 50 | 480.06 | 82 | 496.2 |
| 19 | 531.2 | 51 | 506.2 | 83 | 497.16 |
| 20 | 455.2 | 52 | 472.05 | 84 | 514.14 |
| 21 | 495.16 | 53 | 500.05 | 85 | 496.07 |
| 22 | 461.15 | 54 | 511.2 | 86 | 462.17 |
| 23 | 513.2 | 55 | 506.94 | 87 | 497.2 |
| 24 | 509.15 | 56 | 526.92 | 88 | 463.15 |
| 25 | 513.11 | 57 | 493.3 | 89 | 510.2 |
| 26 | 509.15 | 58 | 531.19 | 90 | 496.2 |
| 27 | 529.18 | 59 | 497.18 | 91 | 512.13 |
| 28 | 495.15 | 60 | 526.14 | 92 | 478.12 |
| 29 | 525.09 | 61 | 542.08 | 93 | 496.06 |
| 30 | 513.13 | 62 | 542.05 | 94 | 462.06 |
| 31 | 479.16 | 63 | 526.11 | 95 | 496.06 |
| 32 | 509.18 | 64 | 526.09 | 96 | 462.15 |

036542

| № Соединения | MS (m/z) |
|-----------------|----------|
| 97 | 497.38 |
| 98 | 463.2 |
| 99 | 517.2 |
| 100 | 488.1 |
| 101 | 517.2 |
| 102 | 526.2 |
| 103 | 543.09 |
| 104 | 543.16 |
| 105 | 543.15 |
| 106 | 543.16 |
| 107 | 539.19 |
| 108 | 539.26 |
| 109 | 555.23 |
| 110 | 555.23 |
| 111 | 542.17 |
| 112 | 560.17 |
| 113 | 560.2 |
| 114 | 560.19 |
| 115 | 556.2 |
| 116 | 556.19 |

| № Соединения | MS (m/z) |
|-----------------|----------|
| 141 | 542.1 |
| 142 | 542.14 |
| 143 | 530.07 |
| 144 | 530.07 |
| 145 | 526.08 |
| 146 | 531.1 |
| 147 | 527.2 |
| 148 | 527.14 |
| 149 | 527.2 |
| 150 | 531.06 |
| 151 | 543.17 |
| 152 | 527.19 |
| 153 | 497.1 |
| 154 | 516.1 |
| 155 | 496.16 |
| 156 | 497.15 |
| 157 | 496.1 |
| 158 | 496.06 |
| 159 | 497.24 |
| 160 | 512.04 |

| № Соединения | MS (m/z) |
|-----------------|----------|
| 185 | 529.14 |
| 186 | 525.11 |
| 187 | 525.17 |
| 188 | 541.16 |
| 189 | 541.16 |
| 190 | 511.18 |
| 191 | 529.16 |
| 192 | 529.16 |
| 193 | 525.14 |
| 194 | 526.14 |
| 195 | 512.1 |
| 196 | 526.17 |
| 197 | 526.05 |
| 198 | 526.18 |
| 199 | 542.17 |
| 200 | 496.15 |
| 201 | 509.23 |
| 202 | 512.5 |
| 203 | 550.2 |
| 204 | 496.9 |

| | |
|-----------------|----------|
| 117 | 556.2 |
| 118 | 572.23 |
| 119 | 572.19 |
| 120 | 495.07 |
| 121 | 513.05 |
| 122 | 509.16 |
| 123 | 509.15 |
| 124 | 525.16 |
| 125 | 525.07 |
| 126 | 513.14 |
| 127 | 513.18 |
| 128 | 529.09 |
| 129 | 529.13 |
| 130 | 496.23 |
| 131 | 514.13 |
| 132 | 510.22 |
| 133 | 510.28 |
| 134 | 510.19 |
| 135 | 526.24 |
| 136 | 526.2 |
| 137 | 530.15 |
| 138 | 526.13 |
| 139 | 526.13 |
| 140 | 512.12 |
| № Соединения | MS (m/z) |
| 230 | 496.8 |
| 231 | 521.3 |
| 232 | 511.0 |
| 233 | 511.1 |
| 234 | 494.4 |
| 235 | 468.32 |
| 236 | 454.27 |
| 237 | 525.40 |
| 238 | 565.70 |

| | |
|-----------------|----------|
| 161 | 531.15 |
| 162 | 509.22 |
| 163 | 509.14 |
| 164 | 509.2 |
| 165 | 525.1 |
| 166 | 525.23 |
| 167 | 495.2 |
| 168 | 511.17 |
| 169 | 512.13 |
| 170 | 494.15 |
| 171 | 512.11 |
| 172 | 512.1 |
| 173 | 508.09 |
| 174 | 496.17 |
| 175 | 508.2 |
| 176 | 524.14 |
| 177 | 524.19 |
| 178 | 528.24 |
| 179 | 528.18 |
| 180 | 515.2 |
| 181 | 510.21 |
| 182 | 530.16 |
| 183 | 507.16 |
| 184 | 513.06 |
| № Соединения | MS (m/z) |
| 239 | 490.43 |
| 240 | 512.4 |
| 241 | 497.3 |
| 242 | 532.3 |
| 243 | 495.97 |
| 244 | 515.86 |
| 245 | 532.87 |
| 246 | 515.86 |
| 247 | 514.79 |

| | |
|-----------------|----------|
| 205 | 512.73 |
| 206 | 510.14 |
| 207 | 530.25 |
| 208 | 529.3 |
| 210 | 494.95 |
| 211 | 513.2 |
| 212 | 497.3 |
| 213 | 514.08 |
| 214 | 513.3 |
| 215 | 508.4 |
| 216 | 553.2 |
| 217 | 515.3 |
| 218 | 531.3 |
| 219 | 511.3 |
| 220 | 496.0 |
| 221 | 529.9 |
| 222 | 498.3 |
| 223 | 498.2 |
| 224 | 497.32 |
| 225 | 511.4 |
| 226 | 565.3 |
| 227 | 530.3 |
| 228 | 513.7 |
| 229 | 563.7 |
| № Соединения | MS (m/z) |
| 248 | 514.79 |
| 249 | 531.35 |
| 250 | 500.19 |
| 253 | 511.2 |
| 254 | 461.06 |
| 264 | 529.1 |
| | |
| | |

Пример 2: Функциональное исследование орексинового рецептора на клеточной основе

Измерение $[Ca^{2+}]_i$ с использованием FLIPR (спектрофотометр для чтения планшетов для визуализации флуоресценции): клетки CHO-OX₁ или CHO-OX₂ высевали в 384-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном (Corning, каталожный № 3712) с плотностью 20000 клеток на лунку в среде F12-K, снабженной 10%-ной FBS, и затем инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂, 37°C в течение ночи до достижения 90%-ной конфлуэнтности. Клетки инкубировали с равным объемом загрузочного буфера кальций6 (Molecular Devices, Inc.), содержавшего 2,5 мМ пробенецида, при 37°C в течение 2 ч, затем добавляли тестовые соединения (диапазон доз от 0,1 нМ до 10 мкМ) в течение последующих 30 мин. Затем планшеты помещали во FLIPR (Molecular Devices, Inc.) для отслеживания флуоресценции (λ возбуждения 488 нм, λ испускания 540 нм) перед и после добавления EC₉₀ [OX]. Результаты иллюстративных соединений формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) или (Va) показаны в табл.3.

Таблица 3: IC₅₀ биоактивность иллюстративных соединений по настоящему изобретению в отношении OX₁ и OX₂.

| № Соединения | OX ₂ , IC ₅₀ (нМ) | OX ₁ , IC ₅₀ (нМ) |
|--------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 200 | >5000 | 4 |
| 210 | >5000 | 250 |
| 203 | 3700 | >5000 |
| 202 | >5000 | 150 |
| 97 | >5000 | 12 |
| 13 | >5000 | 15 |
| 129 | 3500 | 4 |
| 33 | 4700 | 4 |
| 206 | NT | 22 |
| 205 | >5000 | 52 |
| 187 | 3000 | 7 |

036542

| | | |
|-----|-------|-------|
| 39 | >5000 | 1160 |
| 32 | >5000 | 6 |
| 46 | >5000 | 7 |
| 38 | >5000 | 150 |
| 23 | >5000 | 3 |
| 25 | >5000 | 4 |
| 121 | >5000 | 5 |
| 161 | >5000 | 9 |
| 182 | NT | 17 |
| 85 | >5000 | 12 |
| 183 | >5000 | 12 |
| 167 | >5000 | 5 |
| 142 | >5000 | 4 |
| 141 | NT | 6 |
| 151 | >5000 | 11 |
| 150 | >5000 | 3 |
| 77 | >5000 | 4 |
| 78 | >5000 | 2 |
| 210 | >5000 | 122 |
| 209 | >5000 | 280 |
| 95 | >5000 | >1000 |
| 93 | >5000 | 156 |
| 96 | >5000 | >1000 |
| 158 | >5000 | 62 |
| 157 | >5000 | 186 |
| 86 | >5000 | 1388 |
| 85 | >5000 | 30 |
| 156 | >5000 | >1000 |
| 87 | >5000 | >1000 |
| 155 | >5000 | 38 |
| 154 | >5000 | 12 |
| 92 | >5000 | 24 |
| 90 | >5000 | 206 |

036542

| | | |
|-----|-------|-------|
| 153 | >5000 | 27 |
| 20 | >5000 | 87 |
| 83 | >5000 | 56 |
| 72 | >5000 | 237 |
| 84 | >5000 | 130 |
| 41 | >5000 | >5000 |
| 82 | >5000 | 45 |
| 81 | >5000 | 102 |
| 42 | >5000 | >1000 |
| 22 | >5000 | 7 |
| 211 | >5000 | 2 |
| 130 | >5000 | 6 |
| 120 | >5000 | 2 |
| 21 | >5000 | 2 |
| 89 | >5000 | 23 |
| 91 | >5000 | 7 |
| 19 | >5000 | 10 |
| 15 | >5000 | 46 |
| 14 | >5000 | 52 |
| 17 | >5000 | 8 |
| 70 | >5000 | 5 |
| 31 | >5000 | 4 |
| 30 | >5000 | 3 |
| 101 | 1603 | 38 |
| 185 | >5000 | 2 |
| 57 | >5000 | 24 |
| 169 | >5000 | 2 |
| 36 | >5000 | 19 |
| 100 | >5000 | 9 |
| 18 | >5000 | 18 |
| 52 | >5000 | 9 |
| 53 | >5000 | 29 |
| 4 | >5000 | 81 |

036542

| | | |
|-----|-------|-----|
| 12 | >5000 | 15 |
| 16 | >5000 | 60 |
| 51 | >5000 | 4 |
| 55 | >5000 | 30 |
| 56 | >5000 | 7 |
| 50 | >5000 | 20 |
| 9 | >5000 | 6 |
| 6 | >5000 | 8 |
| 8 | >5000 | 8 |
| 11 | >5000 | 8 |
| 7 | >5000 | 7 |
| 10 | >5000 | 7 |
| 5 | >5000 | 10 |
| 1 | >5000 | 192 |
| 54 | >5000 | 43 |
| 49 | >5000 | 6 |
| 67 | 1113 | 5 |
| 66 | 2076 | 1 |
| 65 | >5000 | 2 |
| 69 | >5000 | 9 |
| 68 | >5000 | 8 |
| 215 | >5000 | 5 |
| 216 | >5000 | 4 |
| 217 | >5000 | 4 |
| 218 | >5000 | 7 |
| 219 | >5000 | 120 |
| 225 | >5000 | 17 |
| 226 | >5000 | 350 |
| 227 | >5000 | 14 |
| 228 | >5000 | 14 |
| 229 | >5000 | 7 |
| 220 | >5000 | 8 |
| 221 | >5000 | 2 |

| | | |
|-----|-------|-------|
| 222 | >5000 | 26 |
| 223 | >5000 | 52 |
| 224 | >5000 | 62 |
| 230 | >5000 | 74 |
| 231 | >5000 | 14 |
| 232 | >5000 | 82 |
| 233 | >5000 | 1 |
| 234 | >5000 | 29 |
| 235 | >5000 | 250 |
| 237 | >5000 | 1700 |
| 238 | >5000 | >2000 |
| 239 | >5000 | 29 |
| 240 | >5000 | 29 |
| 241 | >5000 | >1000 |
| 242 | >5000 | 5 |
| 243 | >5000 | 8 |
| 244 | >5000 | 1000 |
| 245 | >5000 | 1000 |
| 246 | >5000 | 4816 |
| 247 | >5000 | 437 |
| 248 | >5000 | 50 |
| 249 | >5000 | 8 |
| 252 | >5000 | 8 |
| 254 | >5000 | 70 |
| 263 | >5000 | 57 |
| 264 | >5000 | 3 |

Пример 3: Исследование самостоятельного введения никотина

Для всех экспериментов крыс массой 250-300 г содержали в группах в количестве 1-23 на клетку, в виварии с контролируемой температурой в обратном 12-часовом цикле свет/темнота (свет выключался в 8 утра). Пищу и воду предоставляли *ad libitum* до тех пор, пока не начинался поведенческий тренинг. В ходе тренинга крыс ограничивали в пище для поддержания ~85-90% их массы тела при свободном кормлении. Поведенческое тестирование осуществляли в ходе темной части цикла свет/темнота между 9 утра и 13 дня в ходе ранней части темной фазы цикла. Все процедуры осуществляли в строгом соответствии с Руководством Национальных институтов здравоохранения по Уходу и применению лабораторных животных, и они были одобрены Институциональным комитетом по уходу за животными и их использованию Исследовательского института Скриппса. Крыс анестезировали путем вдыхания 1-3% изофлурана в кислороде и в их яремные вены вставляли силиконовые катетеры. Вкратце, катетеры состоят из силиконовой трубки 14 см в длину, присоединенной к направляющей канюле (Plastics One, Wallingford, CT), согнутой под искривленным прямым углом и заключенной в стоматологический акриловый полимер. Трубку катетера пропускали подкожно от спины каждого животного в правую яремную вену, и 1 см длины кончика катетера вставляли в вену. После операции катетеры ежедневно промывали 0,1 мл гепаринизированного (30 единиц фармакопеи США/мл) стерильного солевого раствора. По прошествии 7 суток восстановления после хирургического вмешательства крыс слегка ограничивали в пище до 85-90% их массы тела при свободном кормлении и тренировали нажимать рычаг в рабочем помещении (Med Associates, St. Albans, VT) за pellets пищи (20 мг; TestDiet, Richmond, IN) при графике усиления постоянная величина 5, тайм-аут 20 с (FR5TO20 с) перед имплантацией катетера. Когда достигали стабильного ответа (> 25 pellets на сессию), крысам позволяли приобретать внутривенные самостоятельные введения никотина с помощью самоформирования в ходе 1-ч ежесуточных сессий, 7 дней в неделю. Никотин дос-

тавлили через трубку во внутривенный катетер с помощью шприцевого насоса Razel (Med Associates). Каждую сессию самостоятельного введения никотина осуществляли с использованием двух рычагов, самостоятельно возвращавшихся в исходное положение (1 активный; 1 неактивный). Соответствие критериям ответа активного рычага приводило к внутривенной инфузии никотина (0,03 мг/кг/инфузия). По прошествии 1 недели дозу никотина увеличивали до 0,1 мг/кг/инфузия в течение оставшейся части эксперимента, включая последующий тренинг и тестовые сессии. Доставка всех инфузий никотина совпадала с началом периода тайм-аута (ТО) в течение 20 сек, о котором сигнализировал световой сигнал, расположенный над рычагом. В ходе периода ТО, ответы на рычаге регистрировали, но без запрограммированной последовательности. Целостность катетера тестировали в конце эксперимента с помощью барбитурата ультракороткого действия Brevidal (метогекситал натрия; Eli Lilly).

Пример 4: Метаболическая стабильность и собственные клиренсы в крысиных гепатоцитах

Маточные растворы соединений и контрольных соединений получали в концентрации 10 мМ в подходящем растворителе, таком как DMSO. Среду L-15 помещали на водяную баню при 37°C и оставляли нагреваться в течение по меньшей мере 15 мин перед использованием. Гасящий планшет получали путем добавления 80 мкл ацетонитрила в каждую лунку 96-луночного планшета. В новом 96-луночном планшете 10 мМ маточный раствор тестовых соединений и контрольных соединений разбавляли до 100 мкМ путем объединения 198 мкл ацетонитрила и 2 мкл 10 мМ маточного раствора. Ампулу с криосохраненными гепатоцитами крыс забирали из хранилища и поддерживали при криогенных температурах до оттаивания. Клетки размораживали как можно быстрее на 37°C водяной бане при несильном встряхивании. Ампулы держали на водяной бане до тех пор, пока кристаллы льда не растворялись и не были больше видны. После того, как размораживание завершали, ампулы опрыскивали 70%-ным этанолом и переносили в бокс микробиологической безопасности. Содержимое ампулы переносили в 50 мл коническую пробирку, содержащую среду L-15. Затем коническую пробирку центрифугировали при 50 g в течение 3 мин при комнатной температуре, на дне пробирки образовывался пеллет. После аспирации пеллет повторно суспендировали сначала в небольшой объеме буфера (~200 мкл) и затем разбавляли до 50 мл в буфере для центрифугирования. После завершения вращения и аспирации пеллет гепатоцитов повторно суспендировали в достаточном количестве среды для инкубирования с получением ~ 1,5×10⁶ клеток/мл.

Затем клетки считали с помощью Cellometer® Vision. Низкая жизнеспособность клеток (<80% жизнеспособности) не была приемлемой для использования. Затем подсчитанные клетки разбавляли средой для инкубирования до рабочей плотности клеток 1,0×10⁶ жизнеспособных клеток/мл. 247,5 мкл гепатоцитов переносили в каждую лунку 96-луночного планшета для клеточной культуры и планшет помещали на планшетный шейкер Eppendorf Thermomixer Comfort и оставляли гепатоциты нагреваться в течение 10 минут. 2,5 мкл 100 мкМ тестового соединения или контрольного соединения добавляли в инкубируемую лунку, содержащую клетки и смесь перемешивали для достижения однородной суспензии в течение 0,5 мин, что по достижении определяли как точку времени 0,5 мин. В точке времени 0,5 мин 20 мкл инкубируемой смеси переносили в лунки "Гасящего планшета", затем применяли вихревое перемешивание. Гасящий планшет инкубировали при 37°C при 900 об./мин на планшетном шейкере Eppendorf Thermomixer Comfort. По прошествии 5, 15, 30, 45, 60, 80, 100 и 120 мин инкубирующую систему смешивали и аликвоты образцов (20 мкл) переносили и инкубировали в каждой точке времени в лунки отдельного "Гасящего планшета", затем добавляли вихревое перемешивание. Гасящие планшеты центрифугировали в течение 20 мин при 4000 об./мин. Четыре различных соединения объединяли в одну кассету и использовали для анализа LC/MS/MS. Все инкубирования осуществляли в одну повторность.

Все вычисления осуществляли с использованием Microsoft Excel. Площади пиков определяли из экстрагированных ионных хроматограмм. Время полувыведения *in vitro* (t_{1/2}) родительского соединения определяли путем регрессионного анализа кривой Ln процента исчезновения родительского соединения относительно времени. Собственный клиренс *in vitro* (*in vitro* Clint, в мкл/мин/10⁶ клеток) определяли из значения наклона с использованием следующего уравнения: *in vitro* Clint = kV/N:V = объем инкубирования (0,25 мл);

N = число гепатоцитов на лунку (0,25 × 10⁶ клеток).

Таблица 4. Метаболическая стабильность и собственные клиренсы в крысиных гепатоцитах

| № соединения | rHeps CLint (мкг/мин/10 ⁶ клеток) |
|--------------|----------------------------------------------|
| 185 | 107 |
| 129 | 3,8 |

Пример 5: Метаболическая стабильность и собственные клиренсы в человеческих печеночных микросомах

Человеческие печеночные микросомы (HLM) получали от донора BD Gentest UltraPool 150 (кат.

№ 38289) при концентрации белка 20 мг/мл. HLMs хранили в морозильной камере при -80°C . Перед использованием объединенные HLM удаляли из морозильной камеры и оставляли оттаивать на водяной бане при 37°C и затем хранили на влажном льду. Растворы 100 мкмоль/л тестового соединения и растворы положительного контроля (PC) (фенацетин, верапамил, диклофенак, имипримин, бензидамин и метопролол) получали путем добавления 2 мкл 10 ммоль/л маточного раствора DMSO к 198 мкл ацетонитрила. Смеси HML получали путем добавления 1325 мкл 20 мг/мл HLM к 22260 мкл фосфатного буфера с получением смеси HLM в количестве 1,1236 мг/мл. Перед тестированием соединений 222,5 мкл 1,1236 мг/мл смесей HLM и 25 мкл 10 mM NADPH смешивали в планшетах для инкубирования на вращающем миксере в течение 10 с. Планшеты для инкубирования предварительно нагревали при 37°C в течение 8 мин. Реакцию инициировали путем добавления 2,5 мкл 100 мкМ растворов тестовых соединений или растворов PC к планшетам для инкубирования и реакционные растворы смешивали на вращающем миксере в течение 10 с и инкубировали при 37°C . 20 мкл реакционной смеси переносили через 0,5, 5, 10, 15, 20 и 30 мин в гасящий планшет, содержащий 100 мкл холодного ацетонитрила. Затем гасящие планшеты центрифугировали при 4000 об./мин в течение 20 мин и помещали при 4°C в течение 30 мин, затем повторно центрифугировали при 4000 об./мин в течение 20 мин для осаждения белка. 40 мкл надосадочной жидкости каждого соединения переносили в 96-лучночный планшет для анализа. 4 соединения объединяли в одной кассете и в каждую лунку добавляли 160 мкл чистой воды. Все инкубирования осуществляли в одну повторность.

Количественный анализ LC-MS осуществляли с помощью ультра-масс-спектрометра API 4000 (AB sciex, USA) в режиме MRM (MS/MS). Площади пиков определяли из экстрагированных ионных хроматограмм. Процент оставшегося родительского соединения вычисляли из пиковой области тестового соединения и PC. Значения уклона, k , определяли с помощью линейной регрессии кривой натурального логарифма процента оставшегося родительского соединения относительно времени. Все вычисления осуществляли с использованием Microsoft Excel.

Время полувыведения *in vitro* (*in vitro* $t_{1/2}$) определяли из значения уклона: *in vitro* $t_{1/2} = - (0,693 / k)$. Превращение *in vitro* $t_{1/2}$ (в мин) в собственный клиренс *in vitro* (*in vitro* CL_{int} , в мкл/мин/мг белков) осуществляли с использованием следующего уравнения:

$$\textit{in vitro} CL_{\text{int}} = \left(\frac{0,693}{t_{1/2}} \right) * \left(\frac{\text{объем инкубирования (мкл)}}{\text{количество белков (мг)}} \right).$$

Таблица 5. Метаболическая стабильность и собственные клиренсы в человеческих печеночных микросомах

| № соединения | hMics CLint (мкг/мин/мг белка) |
|--------------|--------------------------------|
| 185 | 29 |
| 129 | <3 |

Соединения, описанные в данной заявке на патент, демонстрируют благоприятные метаболические стабильности *in vitro* у крыс и людей (как измерено в человеческих печеночных макросомах и крысиных гепатоцитах), а также хорошие фармакокинетические свойства у грызунов *in vivo*.

Пример 6: Фармакокинетическая оценка путем внутривенного кассетного введения линии Harlan RCC крыс Wistar

Двоих самцов крыс Wistar (линия: Harlan RCC) возраста 10-12 недель в день дозирования отбирали и назначали в одну группу изучения. Масса каждой крысы составляла 250-300 г в сутки дозирования, и крыс не подвергали голоданию перед дозированием. Крыс содержали в контролируемой среде (установленной на поддержание $20-25^{\circ}\text{C}$ и 40-70% относительной влажности). Поддерживали 12-часовой цикл света/12-часовой цикл темноты за исключением прерывания событиями, связанными с исследованиями. Крыс дозировали путем внутривенного болюса в хвостовую вену в течение приблизительно 5 с. Индивидуальные значения дозирования вычисляли на основании самых последних измерений массы тела крыс. Уровень дозирования составлял 0,5 мг/кг массы тела (1 мл/кг при концентрации 0,5 мг/мл). Крыс оценивали в ходе прижизненной фазы. Образцы препарата однократной дозы собирали из среднего препарата и хранили при $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ для потенциального анализа. Образцы (размер образца 0,2 мл) собирали из крови с помощью канюлированной трубки в дорсальной вене ноги через 2 мин, 5 мин, 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч после дозирования. В качестве антикоагулянта использовали EDTA.

Затем образцы крови центрифугировали в течение 5 мин при 4°C с получением плазмы. Образцы плазмы хранили в полипропиленовых пробирках, быстро замораживали в коробке со льдом и сохраняли при -80°C . Затем образцы плазмы депротеинировали путем осаждения растворителем. Концентрации тестовых веществ в анализах плазмы и тканей анализировали с использованием способа LC-MS/MS с 8-10 стандартами, $2 \times$ разбавлениями с 10 нг/мл LOQ и 75% стандартами в пределах 25% номинала; высокие, средние и низкие дубликаты QCs составляли $5/6 < 25\%$ ошибки. Для расчетов фармакокинетических параметров использовали WinNonlin версии 6.2. PK параметры включали C_0 , C_{max} , T_{max} , CL , V_{ss} , V_z , $T_{1/2}$, T_{last} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{\text{Extrap}} (\%)$ и MRT с использованием некомпартментной модели.

Для определения терминального $T_{1/2}$ использовали последние три временные точки с концентрацией, поддававшейся количественному определению. О $T_{1/2}$ сообщали как о невычисленном, если коэффициент корреляции (исправленный Rsq) составлял $< 0,85$ в терминальной фазе. AUC рассчитывали с использованием логарифмического метода трапеций.

Пример 7: Фармакокинетика и распределение мозг/плазма у самцов крыс Sprague-Dawley после кассетного внутривенного (болюсного) и перорального введения

Самцов крыс SD (Sprague-Dawley), массы 250-300 г и возраста 7-9 недель отбирали и назначали в две группы дозирования: Группа #1 для изучения внутривенного введения (IV) и Группа #2 для перорального введения (PO, per os). В Группе #1 крыс дозировали в количестве 0,5 мг/кг, (0,5 мг/кг для каждого анализа) с концентрацией дозирования 0,5 мг/мл (каждого анализа). Препарат для IV дозирования содержит: 5:95 DMSO:SBE- β -CD (30% мас./об.) в воде. Значение pH корректировали с помощью 1M HCl (SBE является таким же как Captisol). Препарат вводили посредством IV болюса в объеме дозы 1 мл/кг для каждой отдельной дозы. Образцы головного мозга отбирали у крыс по прошествии 15 мин после второй дозы на сутки 2 исследования. В Группе #2 крыс дозировали в количестве 1,0 мг/кг (1 мг/кг для каждого анализа) с концентрацией дозирования 0,2 мг/мл (каждого анализа). Препарат для PO дозирования содержит: 0,5% HPMS, 0,1% Tween80, и их вводили путем принудительного перорального питания при уровне 5 мл/кг для каждой отдельной дозы. 150 мкл образца крови отбирали в каждый момент времени у обеих групп по прошествии 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720 и 1440 мин.

Во второй части исследования образцы плазмы каждой крысы в обеих группах собирали для исследования РК. Образцы мозга и плазмы из Группы #1, которой вводили IV дозу (0,5 мг/кг каждого анализа в виде кассетной дозы) собирали через 15 мин после дозирования. Крыс Группы #1 дозировали на вторые сутки после того, как образец был собран в последнюю точку времени от исходного дозирования (24 ч). Образцы мозга взвешивали в пробирки подходящего размера, так что они могли быть гомогенизированы в том же контейнере. Растворы доз и образцы плазмы/мозга хранили при -80°C до анализа.

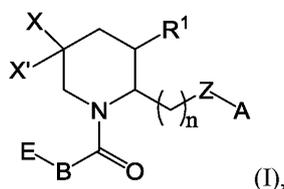
Аликвоты препарата для дозирования разбавляли подходящим растворителем и анализировали с помощью LC/MS с получением концентраций анализа в растворах дозирования. Образцы плазмы из исследования РК анализировали посредством способа LC/MS/MS, разработанного Frontage Laboratories согласно критериям Frontage Bioanalytical Tier 2. Образцы мозга гомогенизировали в 0,1 M фосфатном буфере, pH 7,4 (1:3 объема, мозг:буфер) и аликвоту из каждого гомогената далее разбавляли в 2-4 раза контрольной плазмой крыс, после чего экстрагировали путем осаждения белков для анализов посредством LC/MS/MS. Аликвоту гомогенатов мозга (полученную исключительно в 0,1M фосфатном буфере) также подвергали равновесному диализу в устройстве RED (6 ч) и определяли свободные концентрации в мозге. В это же время осуществляли анализы LC/MS/MS гомогенатов мозга, плазмы и образцов от исследования RED (все от животных, перенесших IV дозирование, которых умерщвляли через 15 мин после дозирования). Концентрации анализов, присутствовавших в плазме и мозге, использовали для получения соотношения мозг/плазма для каждого соединения. Измеренные концентрации в плазме каждого анализа использовали для получения параметров РК с использованием программного обеспечения Phoenix® WinNonlin® (версия 6.5.1).

Включение посредством ссылки

Все ссылки, приведенные в данной заявке и ссылки в них включены в данную заявку посредством ссылки в своей полноте, где это необходимо для раскрытия дополнительных или альтернативных деталей, свойств и/или технического уровня.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X представляет собой F;

X' представляет собой F;

Z представляет собой NR или O;

A представляет собой возможно замещенный пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил или бензоксазоллил,

где A возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{CF}_3$, алкила, алкокси и галогено,

где алкил имеет от 1 до 4 атомов углерода,

где алкокси представляет собой алкильную группу, имеющую присоединенный к ней кислород, где

алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода;

В представляет собой фенил, пиридинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тиазолил, тиофенил или пиразолил,

где В возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, алкила, галогено, алкокси и $-CN$,

где алкил имеет от 1 до 4 атомов углерода,

где алкокси представляет собой алкильную группу, имеющую присоединенный к ней кислород, где алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода;

Е представляет собой фенил, триазолил, тетразолил, пиразолил, пиридинил, оксадиазолил, пиримидинил или пиримидинил,

где Е возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-CF_3$, алкила, галогено и алкокси,

где алкил имеет от 1 до 4 атомов углерода,

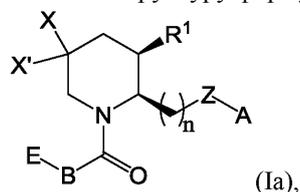
где алкокси представляет собой алкильную группу, имеющую присоединенный к ней кислород, где алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода;

n равно 1;

R^1 представляет собой алкил, который имеет от 1 до 4 атомов углерода; и

R^2 представляет собой H или алкил, который имеет от 1 до 4 атомов углерода.

2. Соединение по п.1, где соединение имеет структуру формулы (Ia)



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2, где А представляет собой возможно замещенный пиримидинил, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где А возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из списка, состоящего из $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-CF_3$, метила, этила и метокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где А является монозамещенным, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.5, где А замещен $-CF_3$, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где В возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, метила, этила, изопропила, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, изопропокси и метокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где В является монозамещенным, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.7, где В замещен металльными группами, или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где Е представляет собой возможно замещенный пиримидинил, или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому из пп.1-9, где Е представляет собой возможно замещенный триазолил, или его фармацевтически приемлемая соль.

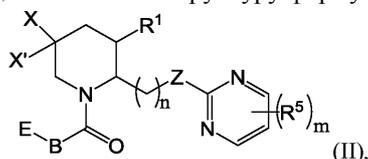
12. Соединение по любому из пп.1-11, где Е возможно замещен одним или более $-F$, $-Cl$, $-Br$, метокси, метилами, этилами или $-CF_3$, или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где Е возможно замещен одним или более метилами или $-F$, или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по любому из пп.1-13, где Z представляет собой NH, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по любому из пп.1-14, где R^1 представляет собой метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, где соединение имеет структуру формулы (II)

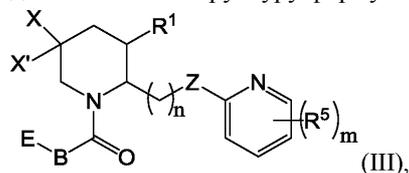


или его фармацевтически приемлемая соль;

где m равно 1, 2 или 3;

R^5 представляет собой алкил, галогено или алкокси,
 где алкил имеет от 1 до 4 атомов углерода,
 где алкокси представляет собой алкильную группу, имеющую присоединенный к ней кислород, где
 алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода; и
 X, X', Z, B, E, n, R^1 и R^2 являются такими, как определено в п.1.

17. Соединение по п.1, где соединение имеет структуру формулы (III)



или его фармацевтически приемлемая соль;

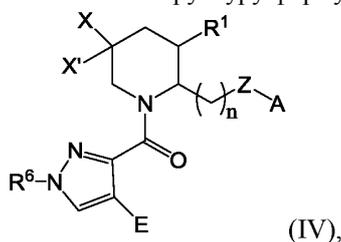
где m равно 1, 2, 3 или 4;

R^5 представляет собой алкил или галогено,

где алкил имеет от 1 до 4 атомов углерода; и

X, X', Z, B, E, n, R^1 и R^2 являются такими, как определено в п.1.

18. Соединение по п.1, где соединение имеет структуру формулы (IV)



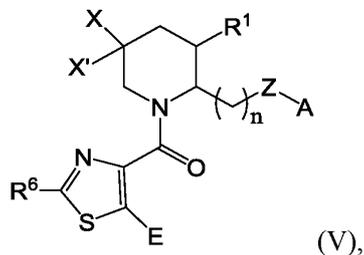
или его фармацевтически приемлемая соль;

где R^6 представляет собой алкил или галогено,

где алкил имеет от 1 до 4 атомов углерода; и

X, X', Z, A, E, n, R^1 и R^2 являются такими, как определено в п.1.

19. Соединение по п.1, где соединение имеет структуру формулы (V)

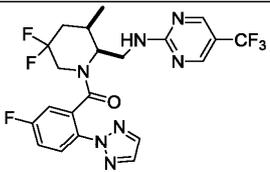
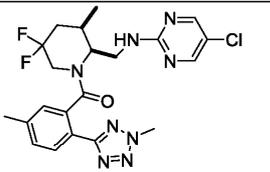
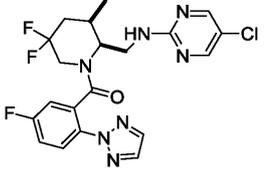
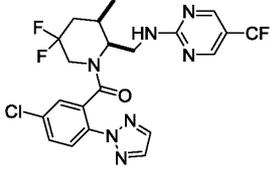
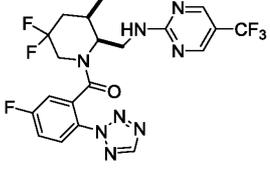
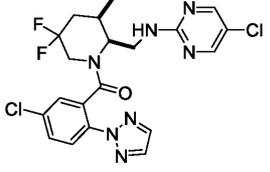


или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^6 представляет собой алкил, имеющий от 1 до 4 атомов углерода; и

X, X', Z, A, E, n, R^1 и R^2 являются такими, как определено в п.1.

20. Соединение, выбранное из одного из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей:

| № соединения | Соединение | № соединения | Соединение |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |  | 9 |  |
| 2 |  | 10 |  |
| 3 |  | 11 |  |

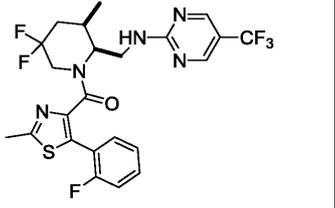
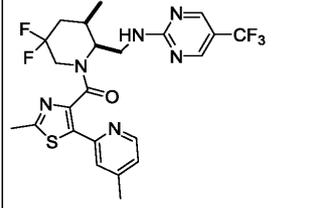
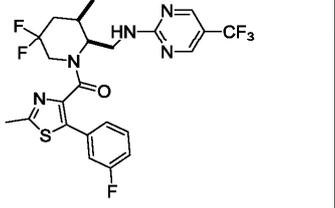
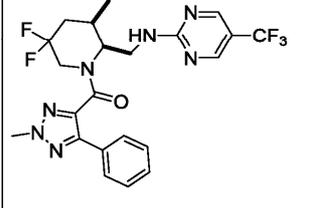
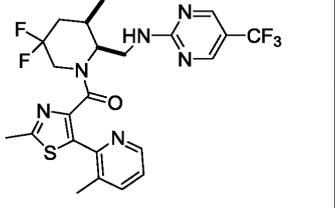
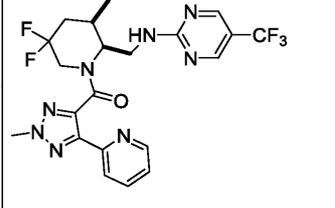
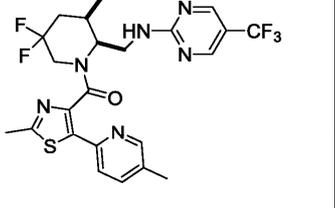
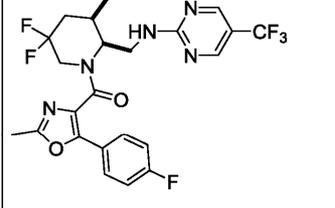
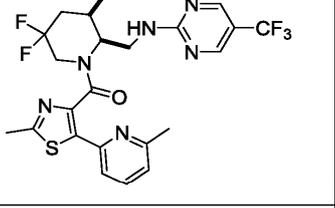
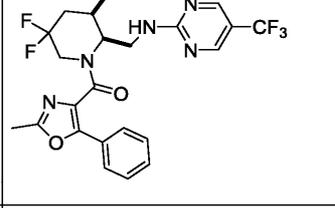
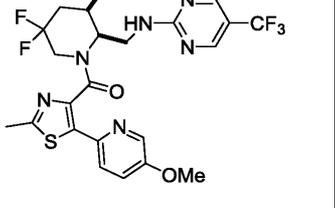
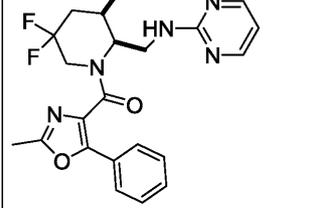
| | | | |
|----|--|----|--|
| 4 | | 13 | |
| 5 | | 14 | |
| 6 | | 15 | |
| 7 | | 16 | |
| 8 | | 24 | |
| 18 | | 25 | |

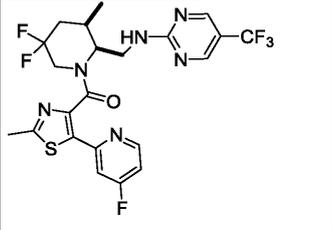
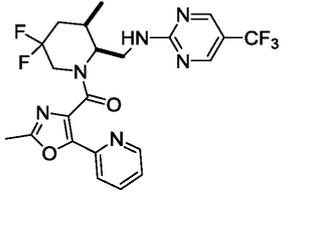
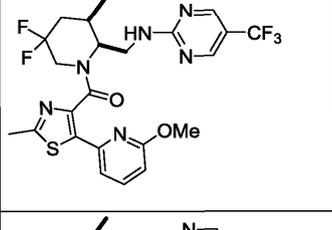
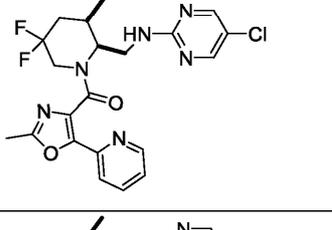
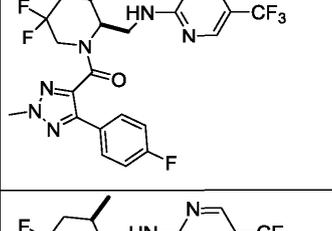
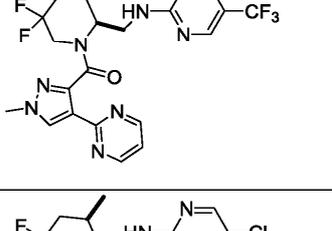
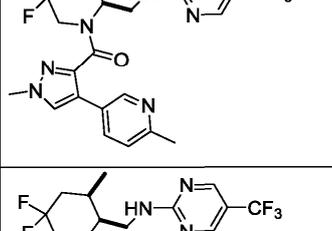
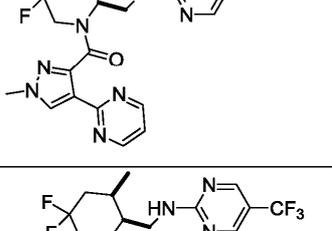
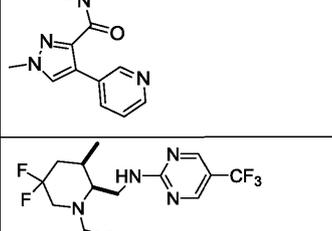
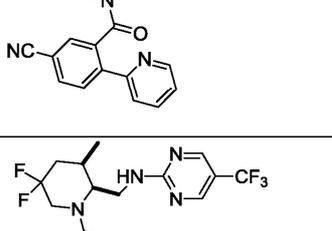
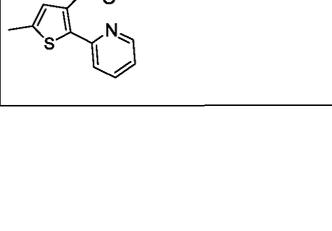
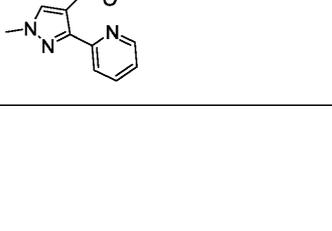
| | | | |
|----|--|----|--|
| 19 | | 26 | |
| 20 | | 27 | |
| 21 | | 28 | |
| 22 | | 29 | |
| 23 | | 30 | |
| 31 | | 38 | |

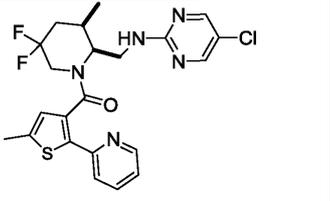
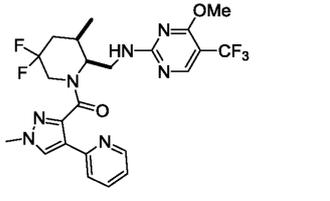
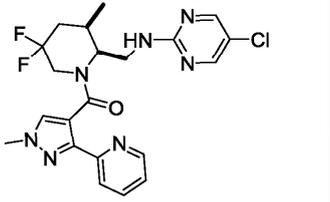
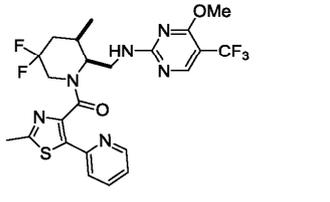
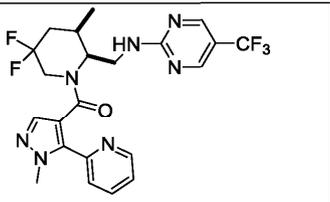
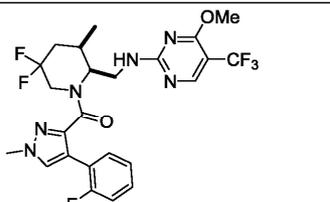
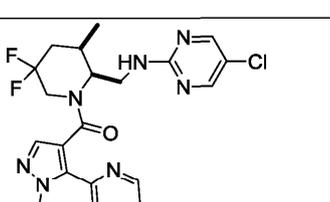
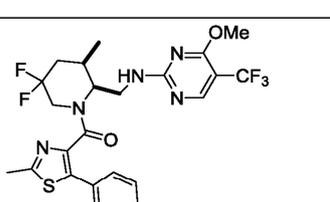
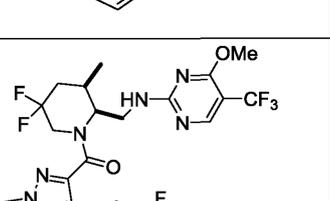
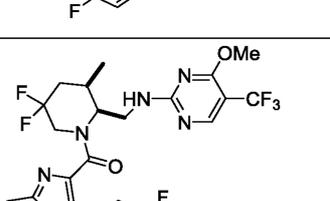
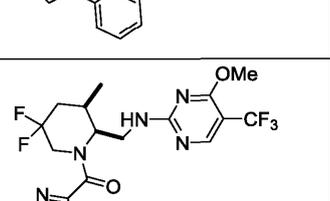
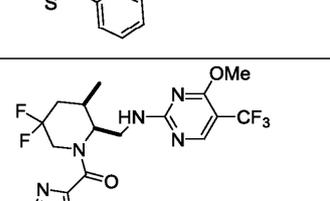
| | | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 | <chem>CC1=CN(C(=O)N2C(F)(F)CC(C)N2C3=CN(C=C3)C4=CC=C(C)C=C4)C5=NC=CC(=C5)C(F)(F)F</chem> | 39 | <chem>CC1=CN(C(=O)N2C(F)(F)CC(C)N2C3=CN(C=C3)C4=CC=CC=C4)C5=NC=CC(=C5)C(F)(F)F</chem> |
| 33 | <chem>ClC1=CC=C(C=C1)C2=CN(C(=O)N3C(F)(F)CC(C)N3C4=NC=CC(=C4)C(F)(F)F)C5=NC=CC(=C5)C(F)(F)F</chem> | 40 | <chem>CC1=CN(C(=O)N2C(F)(F)CC(C)N2C3=CN(C=C3)C4=CC=CC=C4)C5=NC=CC(=C5)C(F)(F)F</chem> |
| 34 | <chem>ClC1=CC=C(C=C1)C2=CN(C(=O)N3C(F)(F)CC(C)N3C4=NC=CC(=C4)C(F)(F)F)C5=NC=CC(=C5)C(F)(F)F</chem> | 41 | <chem>CC1=CN(C(=O)N2C(F)(F)CC(C)N2C3=NC=CC(=C3)C(F)C=C3)C4=NC=CC(=C4)C(F)(F)F</chem> |
| 35 | <chem>COc1ccc(cc1)C2=CN(C(=O)N3C(F)(F)CC(C)N3C4=NC=CC(=C4)C(F)(F)F)C5=NC=CC(=C5)C(F)(F)F</chem> | 42 | <chem>Fc1ccc2ncncc12C3=CN(C(=O)N4C(F)(F)CC(C)N4C5=NC=CC(=C5)C(F)(F)F)C6=NC=CC(=C6)C(F)(F)F</chem> |
| 36 | <chem>CC1=CN(C(=O)N2C(F)(F)CC(C)N2C3=NC=CC(=C3)C(F)(F)F)C4=NC=CC(=C4)C(F)(F)F</chem> | 43 | <chem>Fc1ccc2ncncc12C3=CN(C(=O)N4C(F)(F)CC(C)N4C5=NC=CC(=C5)C(F)(F)F)C6=NC=CC(=C6)C(F)(F)F</chem> |
| 37 | <chem>CC1=CN(C(=O)N2C(F)(F)CC(C)N2C3=NC=CC(=C3)C(F)(F)F)C4=NC=CC(=C4)C(F)(F)F</chem> | 44 | <chem>CC1=CN(C(=O)N2C(F)(F)CC(C)N2C3=NC=CC(=C3)C(F)(F)F)C4=NC=CC(=C4)C(F)(F)F</chem> |

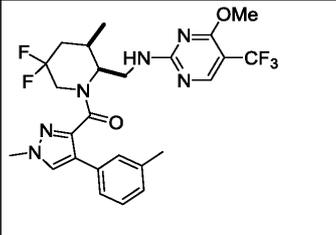
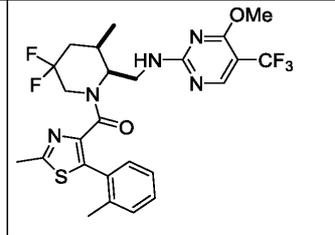
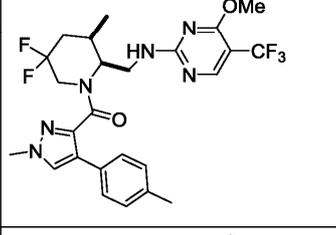
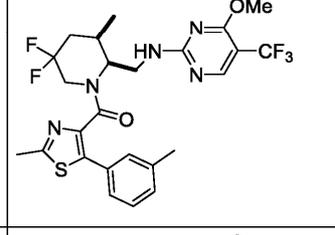
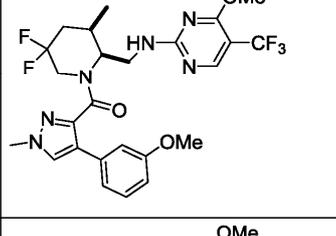
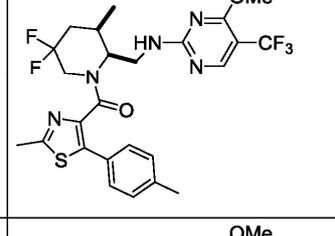
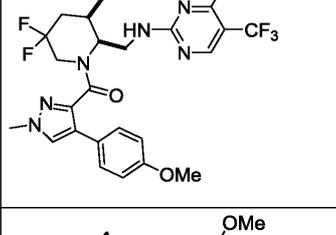
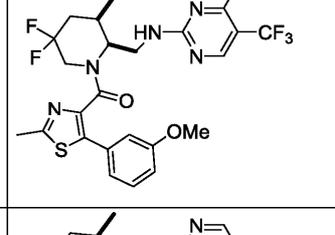
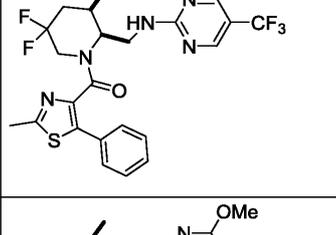
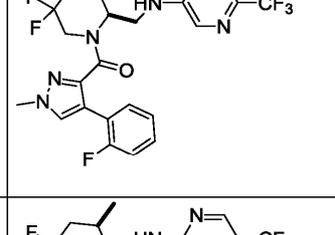
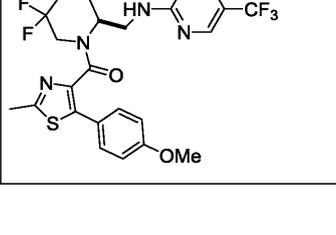
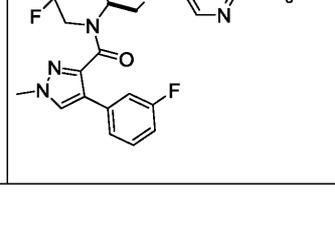
| | | | |
|----|--|----|--|
| 45 | | 53 | |
| 46 | | 54 | |
| 47 | | 55 | |
| 48 | | 57 | |
| 49 | | 58 | |
| 50 | | 59 | |
| 51 | | 60 | |

| | | | |
|----|--|----|--|
| 52 | | 68 | |
| 61 | | 69 | |
| 62 | | 70 | |
| 63 | | 71 | |
| 64 | | 72 | |
| 65 | | 73 | |

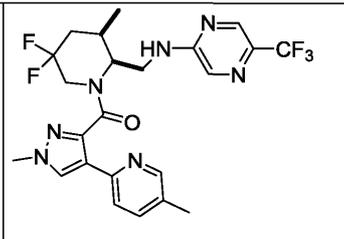
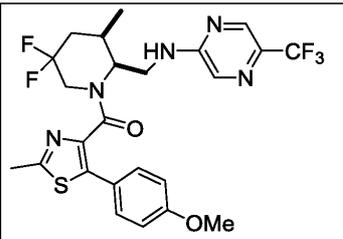
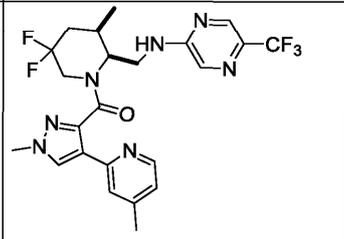
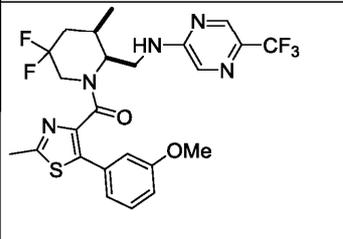
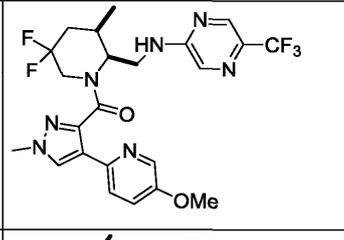
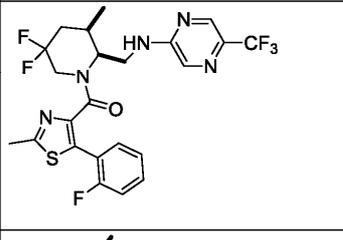
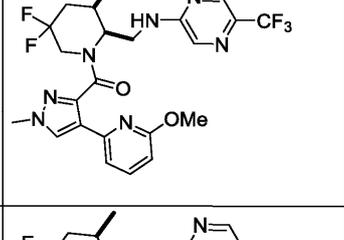
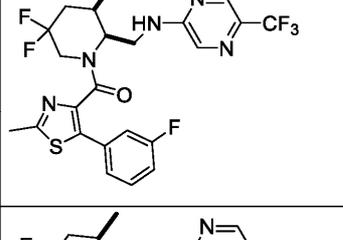
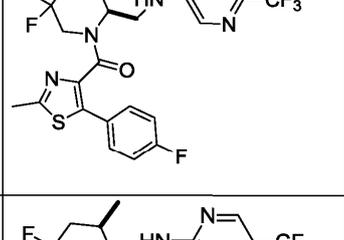
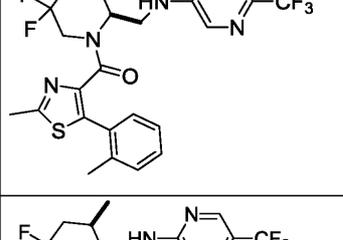
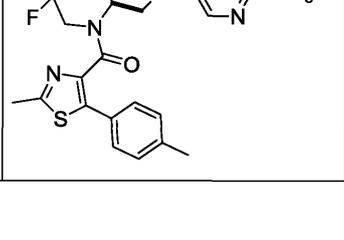
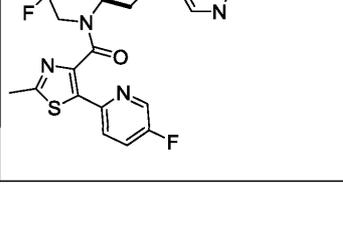
| | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 66 |  | 74 |  |
| 67 |  | 82 |  |
| 75 |  | 83 |  |
| 76 |  | 84 |  |
| 77 |  | 85 |  |
| 78 |  | 86 |  |

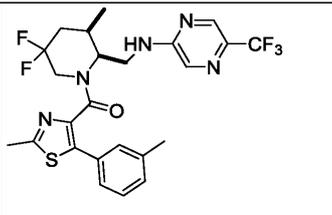
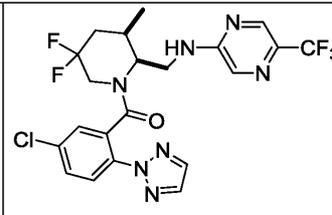
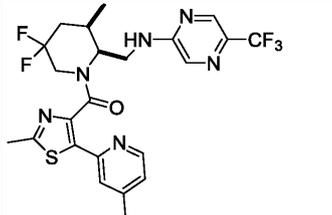
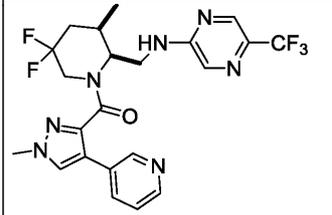
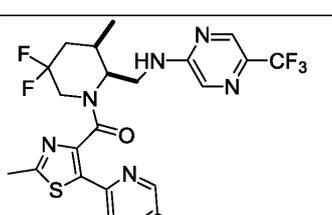
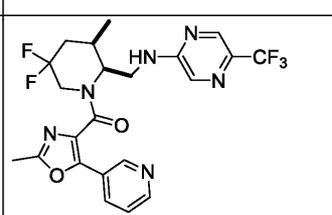
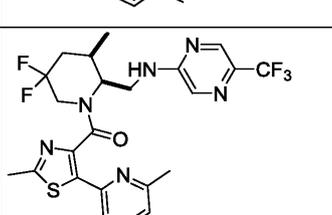
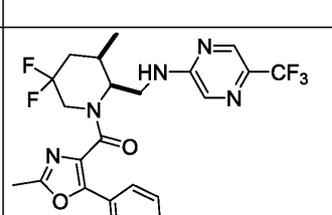
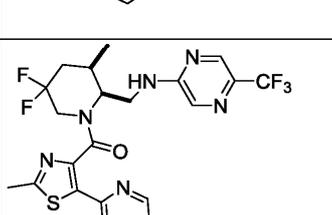
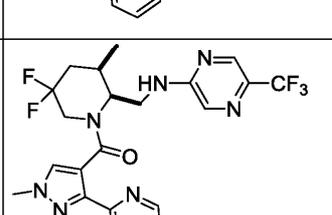
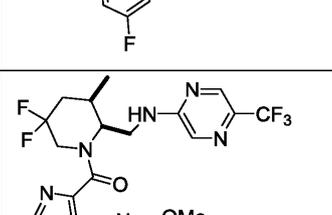
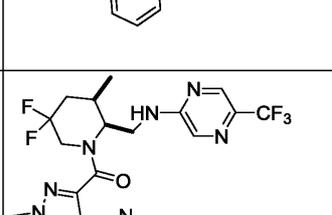
| | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 79 |  | 87 |  |
| 80 |  | 88 |  |
| 81 |  | 97 |  |
| 89 |  | 98 |  |
| 90 |  | 99 |  |
| 91 |  | 93 |  |

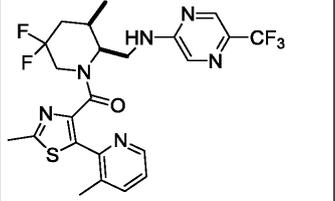
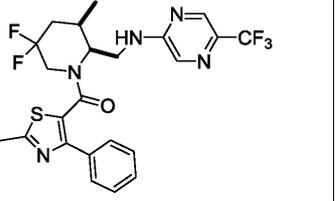
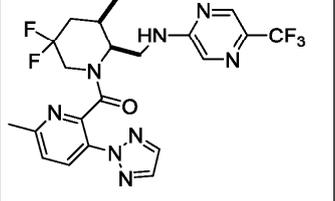
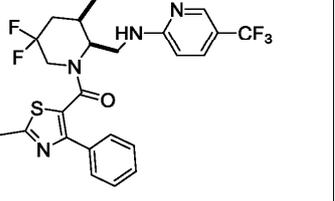
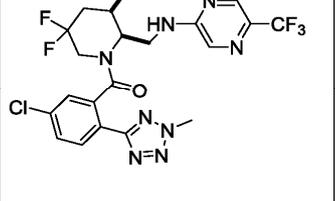
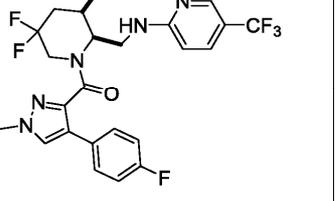
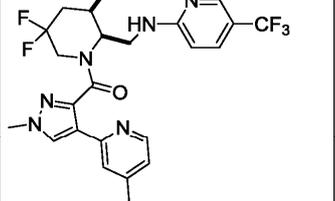
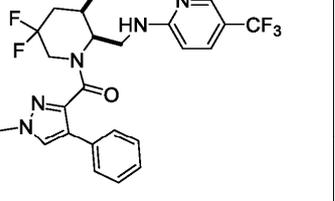
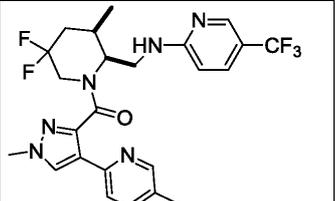
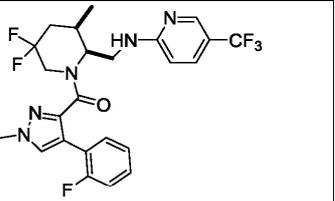
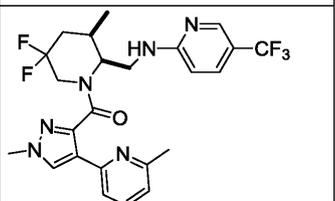
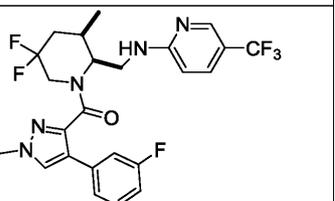
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 92 |  | 102 |  |
| 94 |  | 103 |  |
| 95 |  | 104 |  |
| 96 |  | 112 |  |
| 105 |  | 113 |  |
| 106 |  | 114 |  |

| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 107 |  | 115 |  |
| 108 |  | 116 |  |
| 109 |  | 117 |  |
| 110 |  | 118 |  |
| 111 |  | 126 |  |
| 119 |  | 127 |  |

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 120 | | 128 | |
| 121 | | 129 | |
| 122 | | 130 | |
| 123 | | 131 | |
| 124 | | 132 | |
| 125 | | 140 | |

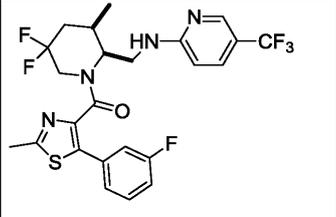
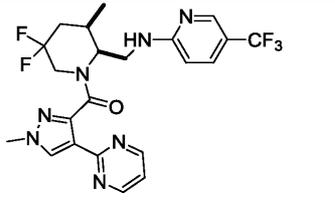
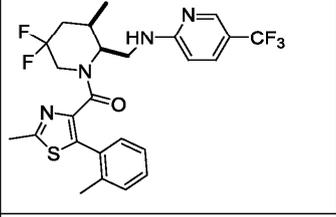
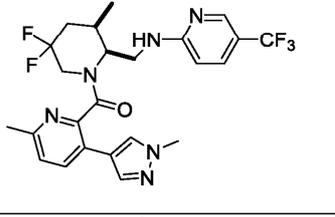
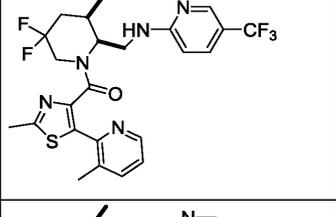
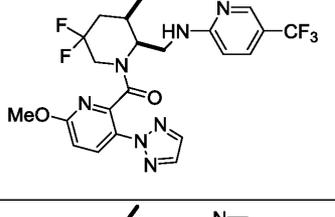
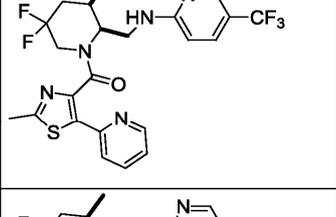
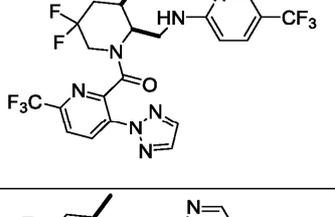
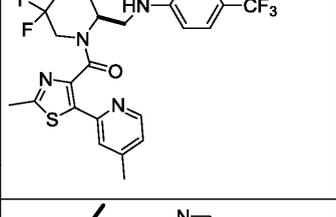
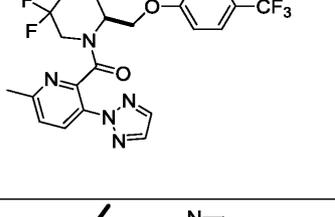
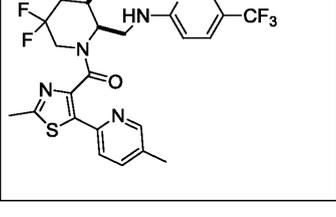
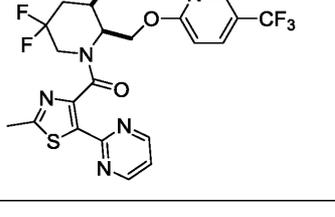
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 133 |  | 141 |  |
| 134 |  | 142 |  |
| 135 |  | 143 |  |
| 136 |  | 144 |  |
| 137 |  | 145 |  |
| 138 |  | 146 |  |

| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 139 |  | 154 |  |
| 147 |  | 155 |  |
| 148 |  | 156 |  |
| 149 |  | 157 |  |
| 150 |  | 158 |  |
| 151 |  | 159 |  |

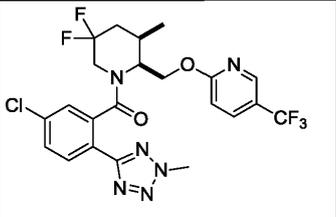
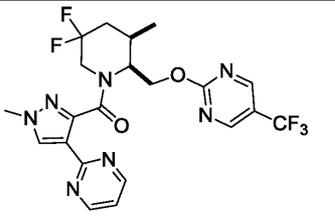
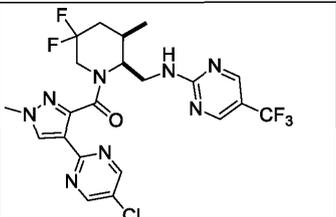
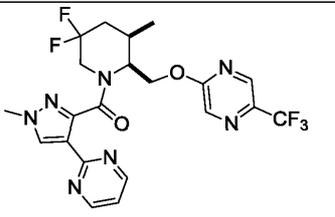
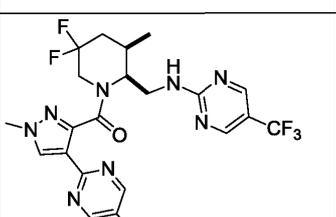
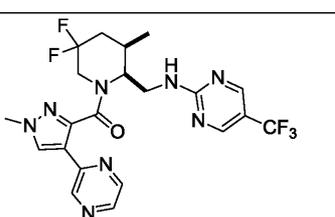
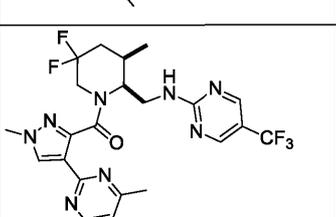
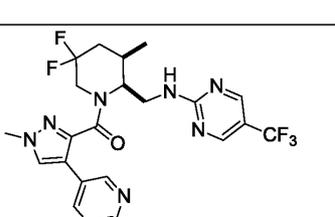
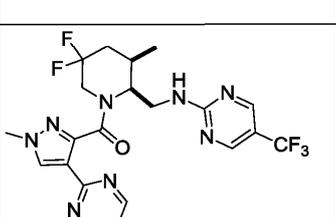
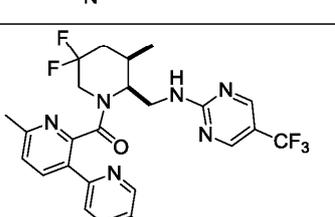
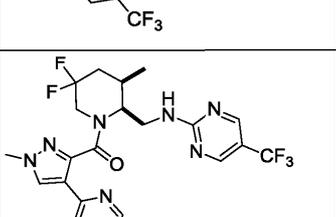
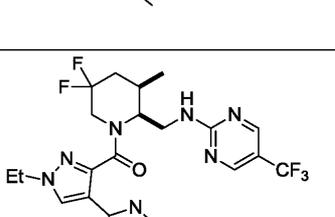
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 152 |  | 160 |  |
| 153 |  | 168 |  |
| 161 |  | 169 |  |
| 162 |  | 170 |  |
| 163 |  | 171 |  |
| 164 |  | 172 |  |

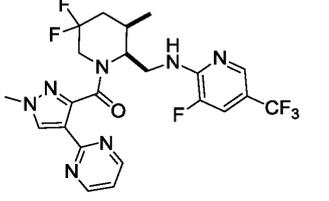
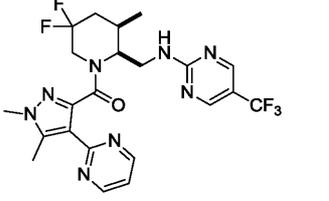
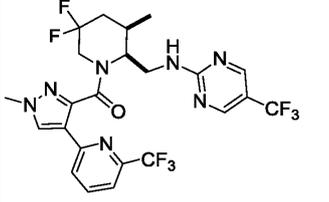
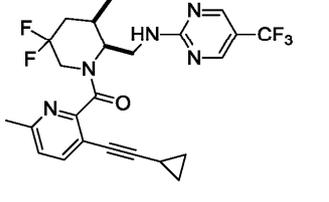
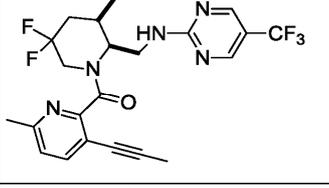
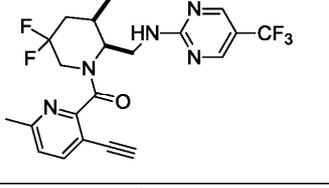
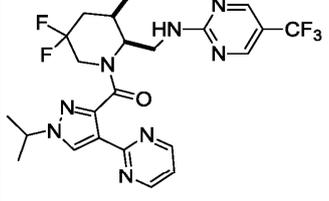
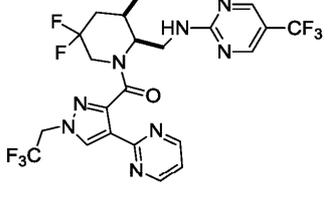
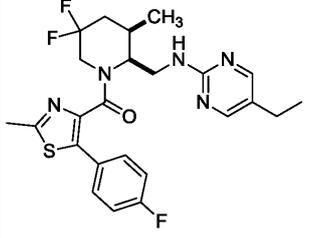
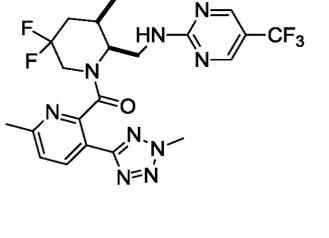
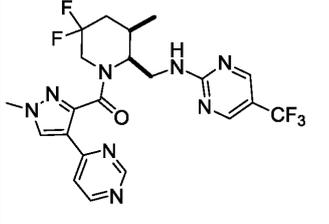
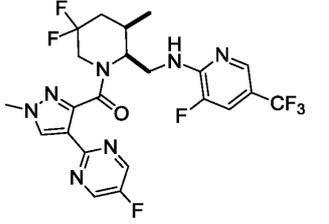
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 165 | | 173 | |
| 166 | | 174 | |
| 167 | | 183 | |
| 175 | | 184 | |
| 176 | | 185 | |
| 177 | | 186 | |

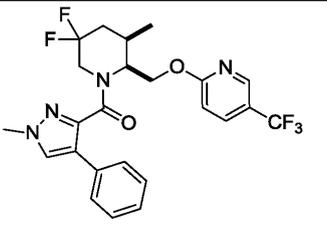
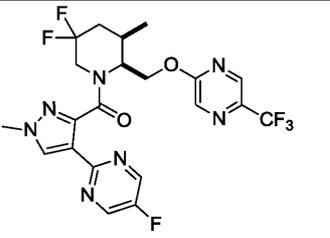
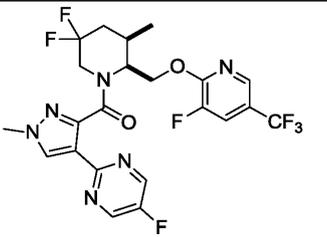
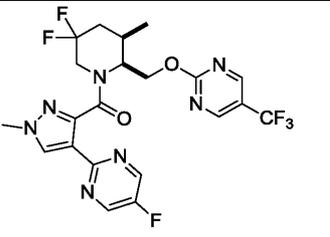
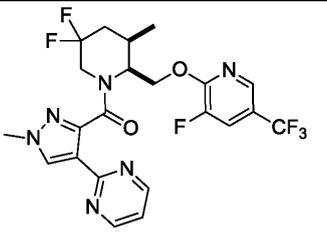
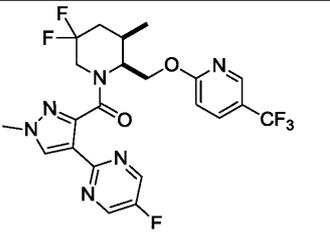
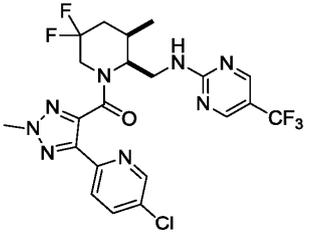
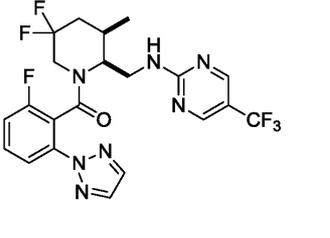
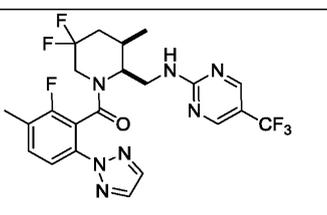
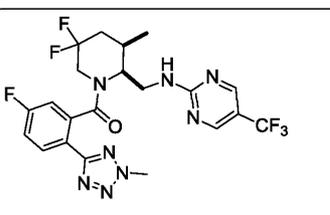
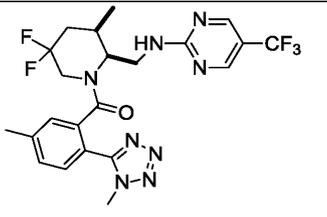
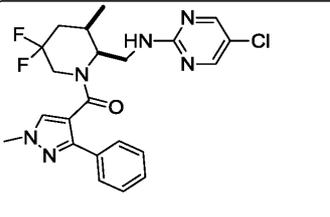
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 178 | | 187 | |
| 179 | | 188 | |
| 180 | | 189 | |
| 181 | | 190 | |
| 182 | | 198 | |
| 191 | | 199 | |

| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 192 |  | 200 |  |
| 193 |  | 201 |  |
| 194 |  | 202 |  |
| 195 |  | 203 |  |
| 196 |  | 204 |  |
| 197 |  | 213 |  |

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 205 | | 214 | |
| 206 | | 209 | |
| 207 | | 210 | |
| 208 | | 211 | |
| 212 | | 220 | |
| 215 | | 221 | |

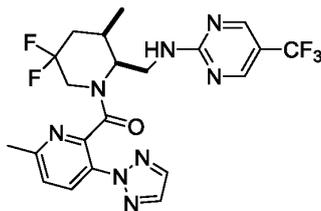
| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 216 |  | 222 |  |
| 218 |  | 223 |  |
| 219 |  | 224 |  |
| 225 |  | 230 |  |
| 226 |  | 231 |  |
| 227 |  | 232 |  |

| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 228 |  | 233 |  |
| 229 |  | 234 |  |
| 235 |  | 236 |  |
| 237 |  | 238 |  |
| 239 |  | 240 |  |
| 241 |  | 242 |  |

| | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 243 |  | 244 |  |
| 245 |  | 246 |  |
| 247 |  | 248 |  |
| 249 |  | 250 |  |
| 251 |  | 252 |  |
| 253 |  | 254 |  |

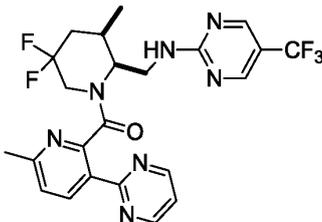
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 255 | | 256 | |
| 257 | | 258 | |
| 259 | | 260 | |
| 261 | | 262 | |
| 263 | | 264 | |
| 265 | | 266 | |
| 267 | | 268 | |
| 269 | | | |

21. Соединение, представляющее собой



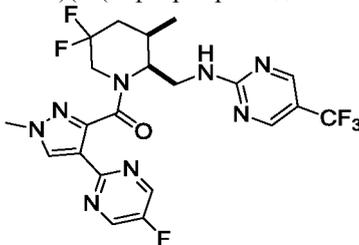
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение, представляющее собой ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(6-метил-3-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метанон



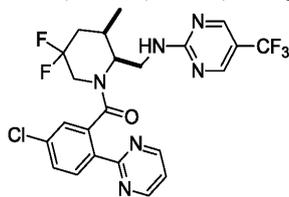
или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение, представляющее собой ((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(4-(5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанон



или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение, представляющее собой (5-хлор-2-(пиримидин-2-ил)фенил)((2S,3R)-5,5-дифтор-3-метил-2-(((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метанон



или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью модулятора орексинового рецептора, содержащая (а) терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-24; и (б) фармацевтически приемлемый эксципиент.

26. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-24 в качестве лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, регулируемых активностью орексинового рецептора.

27. Применение по п.26, где заболевание или расстройство представляет собой злоупотребление лекарственным средством или зависимость от лекарственного средства.

28. Применение по п.27, где заболевание или расстройство выбрано из злоупотребления кокаином, опиатами, амфетаминами, этанолом, каннабисом/марихуаной или никотином или зависимости от них.

29. Способ лечения заболевания или расстройства, опосредованного активностью орексинового рецептора, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-24 или фармацевтической композиции по п.25.

30. Способ по п.29, где заболевание или расстройство представляет собой злоупотребление лекарственным средством или зависимость от лекарственного средства.

31. Способ по п.30, где злоупотребление лекарственным средством или зависимость от лекарственного средства выбраны из злоупотребления кокаином, опиатами, амфетаминами, этанолом, каннабисом/марихуаной или никотином или зависимости от них.

32. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-24 в из-

готовлении лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, регулируемых активностью орексинового рецептора.

33. Применение по п.32, где заболевание или расстройство представляет собой злоупотребление лекарственным средством или зависимость от лекарственного средства.

34. Применение по п.33, где злоупотребление или зависимость от лекарственного средства выбрана из злоупотребления кокаином, опиатами, амфетаминами, этанолом, каннабисом/марихуаной или никотином или зависимости от них.

35. Применение фармацевтической композиции по п.25 в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, регулируемого активностью орексинового рецептора, у пациента, нуждающегося в этом.

36. Применение по п.35, где заболевание или расстройство представляет собой злоупотребление лекарственным средством или зависимость от лекарственного средства.

37. Применение по п.36, где злоупотребление или зависимость от лекарственного средства выбраны из злоупотребления кокаином, опиатами, амфетаминами, этанолом, каннабисом/марихуаной или никотином или зависимости от них.

