

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091803** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки  
2020.12.16(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2019.01.28(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ  
ИНГИБИТОРОВ ГРЕЛИН-О-АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ (GOAT)**

(31) 18154831.4

(72) Изобретатель:

(32) 2018.02.02

**Тризельман Томас, Годбу Седриккс,  
Хёнке Кристоф, Винтоняк Виктор  
(DE)**

(33) EP

(86) PCT/EP2019/051994

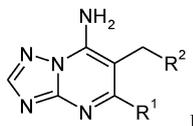
(87) WO 2019/149660 2019.08.08

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)****Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы I



где группы  $R^1$  и  $R^2$  имеют значения, указанные в п.1, которые обладают ценными фармакологическими свойствами, в частности связываются с грелин-О-ацилтрансферазой (GOAT) и модулируют ее активность. Соединения являются пригодными для лечения и предотвращения заболеваний, на которые может влиять этот рецептор, таких как метаболические заболевания, в частности ожирение.

**A1****202091803****202091803****A1**

ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ  
ИНГИБИТОРОВ ГРЕЛИН-О-АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ (GOAT)

5

**Область техники**

Настоящее изобретение относится к новым производным триазолопиримидина, которые являются ингибиторами грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к их применению в медицине для профилактики и/или лечения заболеваний, на которые можно оказать влияние путем модуляции функции грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT). В частности, фармацевтические композиции в соответствии с изобретением пригодны для профилактики и/или лечения метаболических заболеваний, таких как ожирение, включая, но не ограничиваясь, ожирение у пациентов, страдающих от синдрома Прадера-Вилли (PWS), резистентность к инсулину и диабет, в частности диабет 2 типа.

10

15

**Предпосылки создания изобретения**

Грелин-О-ацилтрансфераза (GOAT) является членом семейства мембраносвязанных белков О-ацилтрансферазы (MBOAT), и единственным ферментом у людей, способным стимулировать реакцию ацилирования пептидного гормона грелина. Связывая жирную кислоту со средней длиной цепи с серином в 3 положении пептида из 28 аминокислот, GOAT превращает неацилированный грелин (UAG) в ацилированный грелин (AG), который является природным лигандом рецептора грелина GHSR 1a (рецептор 1a, стимулирующий секрецию гормона роста). Рецептор грелина экспрессируется в различных областях мозга, участвующих в энергетическом гомеостазе. Активация рецептора с помощью AG приводит к стимуляции нейрональных путей, что приводит к увеличению потребления пищи, отложению жира и увеличению веса, таким образом, связывая систему грелина с ожирением. У людей AG в плазме крови достигает пика непосредственно перед приемом пищи и падает в ответ на прием пищи (D.E. Cummings et al., Diabetes (2001) 50(8), 1714-1719). Было показано, что инфузия AG увеличивает потребление пищи у худых и страдающих ожирением субъектов (M.R. Druce et al., Int. J. Obes. (2005), 29(9), 1130-1136). До сих пор не

20

25

30

было идентифицировано никакого рецептора для UAG, но было показано, что он обладает функциональными антагонистическими эффектами для AG по меньшей мере в отношении его метаболических свойств (W. Zhang et al., *Endocrinology* (2008) 149 (9), 4710-4716). Поскольку ингибитор GOAT будет существенно  
5 снижать уровень лиганда AG GHSR1a и одновременно увеличивать функциональный антагонист UAG, он будет полезен для лечения ожирения в качестве вспомогательного средства к диете со сниженной калорийностью и увеличенной физической активности для хронического регулирования веса.

Ненасытный голод и тяжелое ожирение являются характерными признаками  
10 синдрома Прадера-Вилли (PWS), генетически обусловленного орфанного заболевания со сложной патологией. Уровни AG в плазме пациентов с PWS повышены, а соотношения AG/UAG увеличены, что свидетельствует о причинно-следственной связи (N. Wierup et al., *Regulatory Peptides* (2002) 107, 63– 69; R.J. Kuppens et al., *Endocrine* (2015) 50(3), 633-642). Следовательно, ингибиторы GOAT  
15 могут быть эффективными для снижения тяги к пище и массы тела у пациентов с PWS, ослабляя одно основное бремя, затрагивающее пациентов и их семьи.

Кроме того, система грелина, по-видимому, играет главную роль в гомеостазе глюкозы. Введение AG человеку приводит к подавлению индуцированной глюкозой секреции инсулина и повышению уровня глюкозы в  
20 плазме. Инфузия UAG способна противодействовать гипергликемическому эффекту AG (F. Broglio et al., *J.Clin.Endocrinol.Metab.* (2004) 89, 3062-3065). Экспрессия GOAT, грелина и GHSR1a в островках поджелудочной железы человека предполагает паракринную роль в секреции инсулина (A. DelParigi et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2002) 87(12), 5461-5464). Кроме того, UAG  
25 способствует выживанию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и островковых клеток человека *in vitro* (R. Granata et al., *Endocrinology* (2007) 148(2), 512-529) и предотвращает диабет у крыс, получавших стрептозотцин (R. Granata et al., *J. Med. Chem.* (2012) 55(6), 2585-2596). Таким образом, ожидается, что лечение ингибитором GOAT улучшит гомеостаз глюкозы у пациентов с диабетом 2 типа  
30 или ожирением с нарушенной толерантностью к глюкозе.

### **Задача настоящего изобретения**

Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить новые соединения, в дальнейшем описаны как соединения формулы I, в частности новые производные триазолопиримидина, которые активны в отношении грелин-О-

ацилтрансферазы (GOAT), а именно они и являются ингибиторами грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT).

5 Другая задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить новые соединения, в частности производные триазолопиримидина, которые оказывают ингибирующее действие на грелин-О-ацилтрансферазу (GOAT) *in vitro* и/или *in vivo* и обладают пригодными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами для их применения в качестве лекарственных средств.

10 Другая задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить эффективные ингибиторы грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), в частности для лечения метаболических заболеваний, ожирения, включая, но не ограничиваясь, ожирение у пациентов, страдающих от синдрома Прадера-Вилли (PWS), резистентности к инсулину и диабета, в частности, сахарного диабета 2 типа.

15 Другая задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить способы лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) у пациента.

Другая задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением.

20 Другая задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить комбинацию из по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

25 Другие задачи настоящего изобретения станут очевидными для специалиста в данной области техники из описания, приведенного выше и в дальнейшем, а также из примеров.

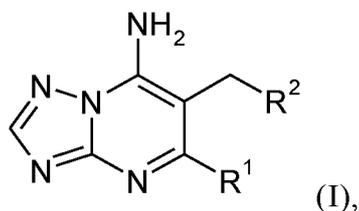
30 Ингибиторы грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) известны из уровня техники, см. например, соединения, раскрытые в WO 2013/125732 и WO 2015/073281. Производные триазолопиримидина в соответствии с настоящим изобретением являются весьма различными структурно и могут обеспечить несколько преимуществ, таких как повышенная эффективность, высокая метаболическая и/или химическая стабильность, высокая селективность и переносимость, повышенная растворимость, способность преодолевать гематоэнцефалический барьер и возможность образовывать стабильные соли.

Производные триазолопиримидина для борьбы с нематодными заболеваниями растений описаны в WO 2004/082383.

**Краткое изложение сути изобретения**

В первом аспекте изобретение относится к соединению формулы

5



где

10  $R^1$  выбран из группы  $R^1$ -G1, которая состоит из Cl, Br, CN и  $CH_3$ , где  $CH_3$  группа необязательно замещена 1-3 F или одним OH;

$R^2$  выбран из группы  $R^2$ -G1, которая состоит из фенильной и пиридиновой группы,

каждый из которых замещен одним фтор-содержащим заместителем  $R^3$ , выбранным из группы  $R^3$ -G1, которая состоит из следующих:

15  $C_{1-6}$ -алкил, который замещен одним или несколькими F;

$C_{3-7}$ -циклоалкил, который замещен одним или несколькими F и необязательно дополнительно замещен одним CN;

-O-( $C_{1-6}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

20 -O-( $C_{1-3}$ -алкил)-( $C_{3-7}$ -циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной  $C_{1-3}$ -алкильной группой;

-S-( $C_{1-3}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

-S(=O)-( $C_{1-3}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

-SO<sub>2</sub>-( $C_{1-3}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

25 -NH-( $C_{1-3}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

-NH-( $C_{1-4}$ -алкил)-( $C_{3-7}$ -циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F;

-NH-( $C_{3-7}$ -циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F;

30 -C(=O)-O-( $C_{1-4}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

гетероциклил, который замещен одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой, и который может дополнительно быть замещен одним OH; и

5 гетероарил, который замещен одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой, и который может дополнительно быть замещен одной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой;

где каждая гетероциклильная группа выбрана из 4- - 7-членной моноциклической циклоалкильной группы, где 1, 2 или 3 CH<sub>2</sub>-группы, каждая независимо друг от друга, заменены на O, S, NH или C=O; и

10 где фенильное кольцо может быть конденсировано до любого 5- - 7-членного гетероцикла; и

где каждая гетероарильная группа выбрана из 5-членного ароматического цикла, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S или из 6-членного ароматического цикла, который содержит 1 или 2 N;

15 и который может дополнительно быть замещен 1 или 2 заместителями R<sup>4</sup>, независимо друг от друга выбранными из группы R<sup>4</sup>-G1, которая состоит из следующих:

20 F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-7</sub>-циклоалкил, OH, -O-(C<sub>1-6</sub>-алкил), -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил)-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкил), -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил)-гетероциклил, -O-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкил), -O-гетероциклил, -S-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -SO-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-N(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-алкил), -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-4</sub>-алкил), -NH-(C<sub>1-4</sub>-алкил)-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкил), -NH-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкил), -N=S(=O)(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, гетероциклил и гетероарил,

25 где алкильные группы -N=S(=O)(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub> группы могут быть соединены и вместе с атомом S, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный тиогетероцикл,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F или одним OH, CN, COOH или -C(=O)-NH<sub>2</sub>;

30 где каждая циклоалкильная группа необязательно замещена одним или двумя F и/или одним CN или -CH<sub>3</sub>, который необязательно замещен 1-3 F;

где каждая гетероциклильная группа выбрана из моно- или спироциклической 4- - 7-членной циклоалкильной группы, где 1, 2 или 3 CH<sub>2</sub>-группы, каждая независимо друг от друга, заменены на O, S, NH или C=O,

где каждая гетероциклическая группа необязательно замещена 1 - 3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из F, CN, OH и C<sub>1-3</sub>-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими F; и

5 где каждая гетероарильная группа выбрана из 5-членного ароматического цикла, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или из 6-членного ароматического цикла, который содержит 1 или 2 N, и

10 где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, которая состоит из F, CN и C<sub>1-3</sub>-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими F;

где каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена одним или несколькими F;

15 к его изоформам, таутомерам, стереоизомерам, метаболитам, пролекарствам, сольватам, гидратам и солям, особенно его физиологически приемлемым солям с неорганическими или органическими кислотами или основаниями, или их комбинациям.

Расширение -G<sub>n</sub>, используемое в определениях, предназначено для обозначения рода n соответствующего заместителя. Например, R-G1 определяет род 1 заместителя R.

20 Выражение «необязательно замещенный 1 или несколькими атомами F» означает, что ни один или от одного до всех последовательно атомов H, связанных с атомами углерода соответствующей группы или субфрагмента, могут быть заменены на атомы F, предпочтительно от 1 до 5 атомов H или, более предпочтительно, от 1 до 3 атомов H могут быть заменены на атомы F.

25 В дополнительном аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений формулы I или одну или несколько его фармацевтически приемлемых солей согласно изобретению, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

30 В дополнительном аспекте данное изобретение относится к способу лечения заболеваний или состояний, которые опосредованы ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) у пациента, нуждающегося в этом, который отличается тем, что соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту.

Согласно другому аспекту изобретения предоставляется способ лечения метаболического заболевания или нарушения, такого как ожирение, включая, но не ограничиваясь следующим, ожирение у пациентов, страдающих синдромом Прадера-Вилли, инсулинорезистентностью и диабетом, в частности сахарным диабетом типа 2, у нуждающегося в этом пациента, отличающийся тем, что пациенту вводят терапевтически эффективное количество соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с другим аспектом изобретения обеспечивается применение соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для терапевтического способа, как описано в данном документе выше и ниже.

В соответствии с другим аспектом изобретения обеспечивается соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом способе, как описано в данном документе выше и ниже.

В дополнительном аспекте данное изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) у пациента, который включает стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

В дополнительном аспекте данное изобретение относится к применению соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для лечения заболеваний или состояний, которые опосредованы ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT).

В дополнительном аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Другие аспекты изобретения станут очевидными для специалиста в данной области из описания и экспериментальной части, как описано в данном документе выше и ниже.

### **Подробное описание**

Если не указано иначе, группы, остатки и заместители, в частности  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , имеют значения, указанные выше и ниже. Если остатки, заместители или группы встречаются несколько раз в соединении, как например  $R^3$ , они могут  
5 иметь одинаковые или разные значения. Некоторые предпочтительные значения отдельных групп и заместителей соединений согласно изобретению будут приведены ниже. Любое и каждое из этих определений можно комбинировать друг с другом.

#### **$R^1$ :**

10

#### **$R^1$ -G1:**

Группа  $R^1$  предпочтительно выбрана из группы  $R^1$ -G1, как определено выше.

#### **$R^1$ -G2:**

В одном из вариантов осуществления изобретения группа  $R^1$  выбрана из группы  $R^1$ -G2, которая состоит из Cl,  $CH_2OH$  и  $CH_3$ ,  
15 где  $CH_3$  группа необязательно замещена 1-3 F.

#### **$R^1$ -G3:**

В одном из вариантов осуществления изобретения группа  $R^1$  выбрана из группы  $R^1$ -G3, которая состоит из Cl,  $CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$  и  $CF_3$ .

#### **$R^1$ -G4:**

20

В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^1$  выбрана из группы  $R^1$ -G4, которая состоит из Cl,  $CH_3$  и  $-CHF_2$ .

#### **$R^1$ -G5:**

В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^1$  выбрана из группы  $R^1$ -G5, которая состоит из  $-CH_3$  и Cl.

25

#### **$R^1$ -G6:**

В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^1$  выбрана из группы  $R^1$ -G6, которая состоит из  $CH_3$ .

#### **$R^2$ :**

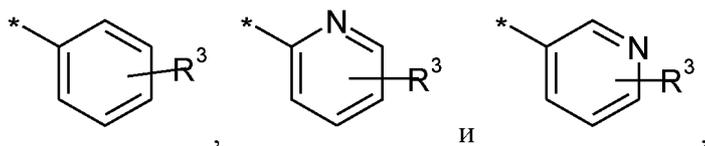
30

#### **$R^2$ -G1:**

Группа  $R^2$  предпочтительно выбрана из группы  $R^2$ -G1, как определено выше.

#### **$R^2$ -G2:**

В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^2$  независимо друг от друга выбрана из группы  $R^2$ -G2, которая состоит из:

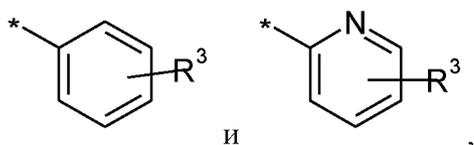


где каждая дополнительно может быть замещена одним или двумя заместителями  $R^4$ .

5 Предпочтительно,  $R^3$  выбран из группы  $R^3$ -G2 или  $R^3$ -G3, как определено в данной заявке, и  $R^4$  выбран из группы  $R^4$ -G2 или  $R^4$ -G3, как определено в данной заявке.

**$R^2$ -G3:**

10 В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^2$  независимо друг от друга выбрана из группы  $R^2$ -G3, которая состоит из:



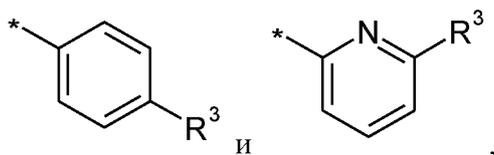
где каждая необязательно замещена одним или двумя заместителями  $R^4$ .

15 Предпочтительно,  $R^3$  выбран из группы  $R^3$ -G2 или  $R^3$ -G3, как определено в данной заявке, и  $R^4$  выбран из группы  $R^4$ -G2 или комбинации групп  $R^4$ -G3a и  $R^4$ -G3b, как определено в данной заявке.

Предпочтительно, заместитель  $R^3$  присоединен к положению 3 или 4 фенильного или пиридинильного кольца.

20  **$R^2$ -G3a:**

В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^2$  независимо друг от друга выбрана из группы  $R^2$ -G3a, которая состоит из:

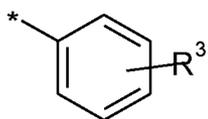


25 где каждая необязательно замещена одним или двумя заместителями  $R^4$ .

Предпочтительно,  $R^3$  выбран из группы  $R^3$ -G3 или  $R^3$ -G4, как определено в данной заявке, и  $R^4$  выбрана из комбинации групп  $R^4$ -G3a и  $R^4$ -G3b или из группы  $R^4$ -G4, как определено в данной заявке.

**$R^2$ -G4:**

5 В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^2$  независимо друг от друга выбрана из группы  $R^2$ -G4, которая состоит из:



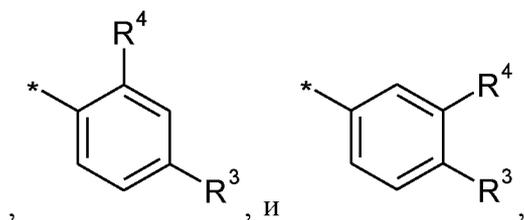
которая необязательно дополнительно замещена одним заместителем  $R^4$ .

10 Предпочтительно,  $R^3$  выбран из группы  $R^3$ -G3 или  $R^3$ -G4a, как определено в данной заявке, и  $R^4$  выбран из группы  $R^4$ -G3a или  $R^4$ -G4a, как определено в данной заявке.

Предпочтительно, заместитель  $R^4$  находится в положении 3 или 4 фенильного кольца.

**$R^2$ -G4a:**

15 В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^2$  независимо друг от друга выбрана из группы  $R^2$ -G4a, которая состоит из:

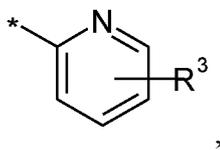


20 где  $R^3$  выбран из одной из групп  $R^3$ -G3 и  $R^3$ -G4a, и  $R^4$  представляет собой H или выбран из одной из групп  $R^4$ -G3a и  $R^4$ -G4a.

Предпочтительно,  $R^3$  выбран из групп  $R^3$ -G3a, и  $R^4$  выбран из группы  $R^4$ -G4a, как определено в данной заявке, или  $R^4$  представляет собой H.

**$R^2$ -G5:**

25 В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^2$  независимо друг от друга выбрана из группы  $R^2$ -G5, которая состоит из:



которая необязательно дополнительно замещена одним заместителем  $R^4$ .

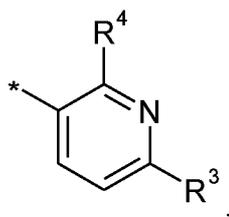
Предпочтительно,  $R^3$  выбран из группы  $R^3$ -G3a или  $R^3$ -G4b, как определено в данной заявке, и, если присутствует,  $R^4$  предпочтительно выбран из группы  $R^4$ -G3b или  $R^4$ -G4b, как определено в данной заявке.

5 Предпочтительно, заместитель  $R^3$  и, если присутствует, заместитель  $R^4$  размещены в следующих положениях:



**$R^2$ -G6:**

10 В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^2$  независимо выбрана из группы  $R^2$ -G6, которая состоит из:



где

15  $R^3$  выбрана из одной из групп  $R^3$ -G5 to  $R^3$ -G4c и  $R^4$  представляет собой H или выбран из одной из групп  $R^4$ -G3b и  $R^4$ -G4b2.

Предпочтительно,  $R^3$  выбран из группы  $R^3$ -G4c, как определено в данной заявке, и  $R^4$  выбран из группы  $R^4$ -G4b2, или  $R^4$  представляет собой H.

**$R^3$**

**$R^3$ -G1:**

20 Группа  $R^3$  предпочтительно выбран из группы  $R^3$ -G1, как определено выше.

**$R^3$ -G2:**

В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^3$  выбрана из группы  $R^3$ -G2, которая состоит из следующих:

$C_{1-3}$ -алкил, который замещен одним или несколькими F;

25  $C_{3-6}$ -циклоалкил, который замещен одним или несколькими F и необязательно дополнительно замещен одним CN;

-O-( $C_{1-4}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

-O-CH<sub>2</sub>-(C<sub>3-6</sub>-циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой;

-S-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

5 -S(=O)-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

-NH-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

-NH-CH<sub>2</sub>-(C<sub>3-6</sub>-циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F;

10 -NH-(C<sub>3-6</sub>-циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F;

-C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

гетероциклил, который замещен одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой, и который может  
15 дополнительно быть замещен одним OH; и

гетероарил, который замещен одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой, и который может дополнительно  
быть замещен одной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой;

20 где каждая гетероциклическая группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ила; и

где каждая гетероарильная группа выбрана из 5-членного ароматического цикла, который содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

25 **R<sup>3</sup>-G3:**

В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>3</sup> выбрана из группы R<sup>3</sup>-G3, которая состоит из следующих:

C<sub>1-3</sub>-алкил, который замещен 1-3 F;

30 циклобутил, который замещен одним или двумя F и необязательно дополнительно замещен одним CN;

-O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен 1-3 F;

-O-CH<sub>2</sub>-циклопропил, который замещен в циклопропильном фрагменте одним или двумя F и/или одной CF<sub>3</sub> группой;

-S-CH<sub>3</sub>, который замещен 1-3 F;

-S(=O)-CH<sub>3</sub>, который замещен 1-3 F;  
-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, который замещен 1-3 F;  
-NH-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен 1-3 F;  
-NH-CH<sub>2</sub>-циклопропил, который замещен в циклопропильном фрагменте

5 одним или двумя F;

-NH-циклобутил, который замещен в циклобутильном фрагменте одним или двумя F;

-C(=O)-O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен 1-3 F;

гетероциклил, который замещен одним или двумя F и/или одной CF<sub>3</sub>

10 группой, и который может дополнительно быть замещен одним OH; и

гетероарил, который замещен одним F и/или одной CF<sub>3</sub> группой, и который может дополнительно быть замещен одной CH<sub>3</sub> группой;

где каждая гетероциклильная группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила,

15 пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила; и

где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила и изотиазолила.

### **R<sup>3</sup>-G3a:**

20 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>3</sup> выбрана из группы R<sup>3</sup>-G3a, которая состоит из следующих:

C<sub>1-3</sub>-алкил, который замещен 1-3 F;

-O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен 1-3 F;

-O-CH<sub>2</sub>-циклопропил, который замещен в циклопропильном фрагменте

25 одним или двумя F и/или одной CF<sub>3</sub> группой;

-NH-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен 1-3 F;

-NH-CH<sub>2</sub>-циклопропил, который замещен в циклопропильном фрагменте одним или двумя F;

-NH-циклобутил, который замещен в циклобутильном фрагменте одним или

30 двумя F;

гетероциклил, который замещен одним или двумя F и/или одной CF<sub>3</sub> группой, и который может дополнительно быть замещен одним OH; и

гетероарил, который замещен одним F и/или одной CF<sub>3</sub> группой, и который может дополнительно быть замещен одной CH<sub>3</sub> группой;

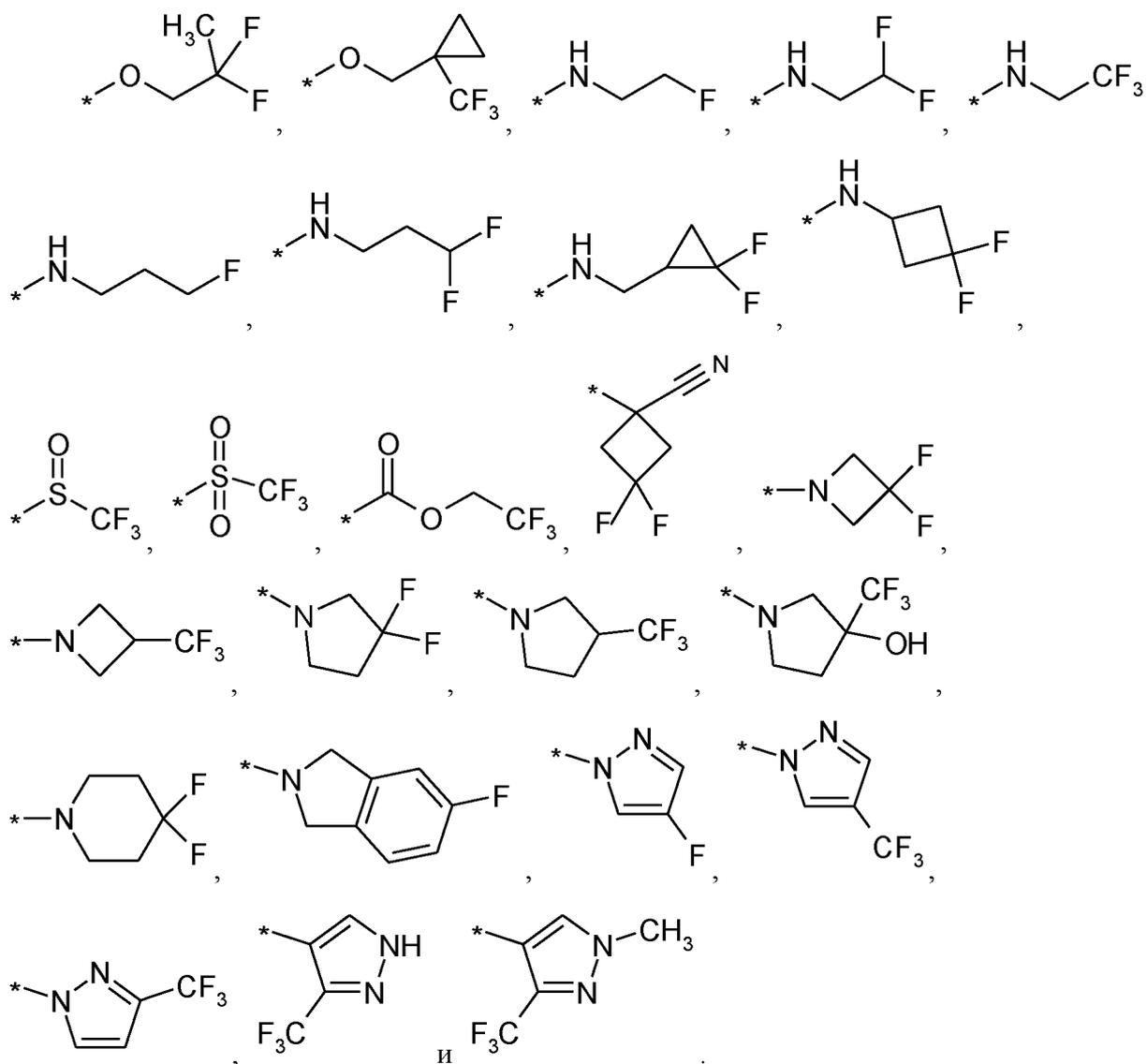
где каждая гетероциклическая группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила; и

5 где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пирозолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила и изотиазолила.

**R<sup>3</sup>-G4:**

В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>3</sup> выбрана из группы R<sup>3</sup>-G4, которая состоит из следующих:

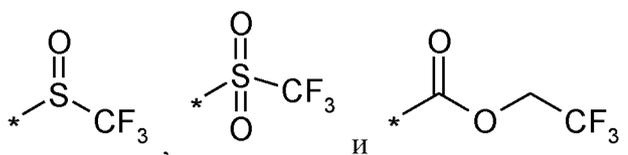
10 -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, , -S-CF<sub>3</sub>,



**R<sup>3</sup>-G4a:**

В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>3</sup> выбрана из группы R<sup>3</sup>-G4a, которая состоит из следующих:

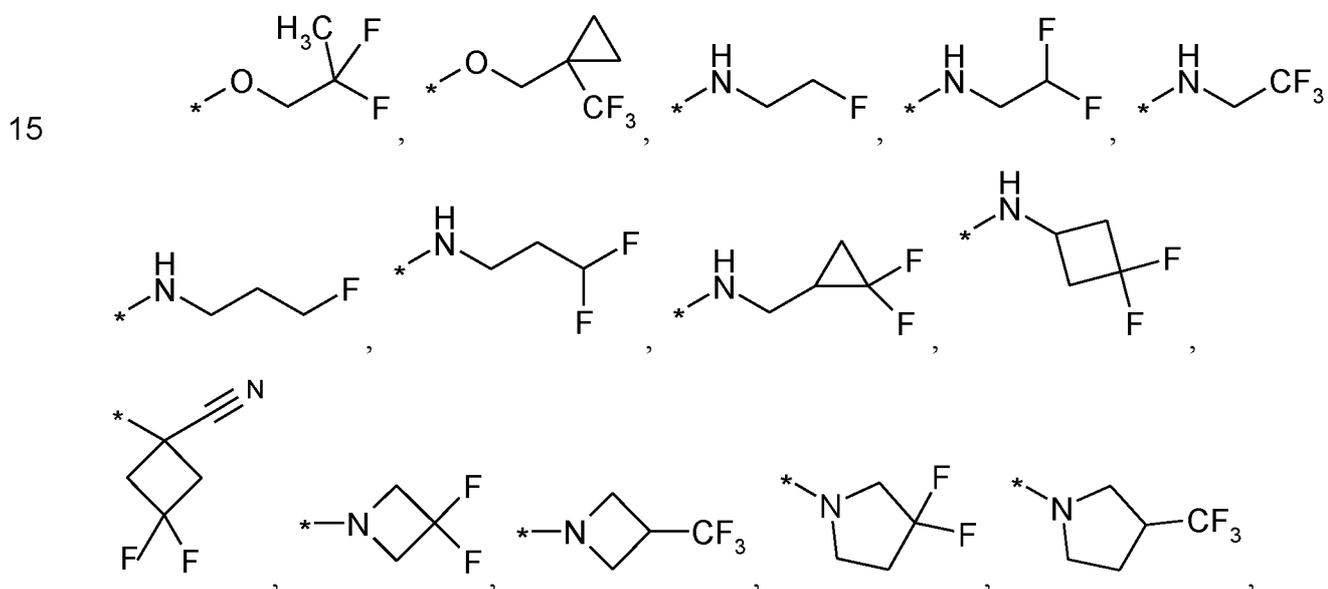
- 5 -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>,  
-O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>,

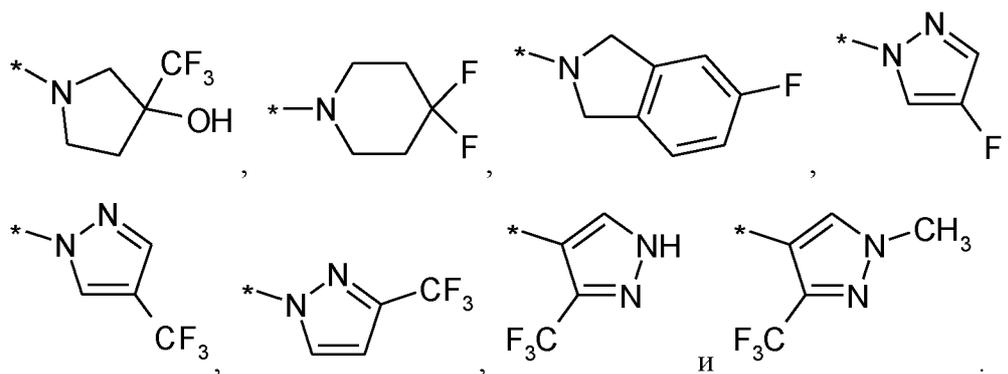


**R<sup>3</sup>-G4b:**

- 10 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>3</sup> выбрана из группы R<sup>3</sup>-G4b, которая состоит из следующих:

- CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>,  
-O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>,





**R<sup>3</sup>-G4c:**

5 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>3</sup> выбрана из группы R<sup>3</sup>-G4c, которая состоит из: -CF<sub>3</sub>.

**R<sup>3</sup>-G5:**

10 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>3</sup> выбрана из группы R<sup>3</sup>-G5, которая состоит из следующих: -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub> и -O-CH<sub>2</sub>F.

**R<sup>4</sup>**

**R<sup>4</sup>-G1:**

Группа R<sup>4</sup> предпочтительно выбрана из группы R<sup>4</sup>-G1, как определено выше.

**R<sup>4</sup>-G2:**

15 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>4</sup> независимо друг от друга выбрана из группы R<sup>4</sup>-G2, которая состоит из следующих:

F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-6</sub>-алкил, -O-(C<sub>1-6</sub>-алкил), -O-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкил), -C(=O)-NH<sub>2</sub>,

20 -C(=O)-NH(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-N(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-алкил), -NH<sub>2</sub>, -N=S(=O)(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, гетероциклил и гетероарил,

где алкильные группы -N=S(=O)(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub> группы могут быть соединены и вместе с атомом S, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный тиогетероцикл,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

25 где каждая гетероциклильная группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

где каждая гетероарильная группа выбрана из 5-членного ароматического цикла, который содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

**R<sup>4</sup>-G2a:**

В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>4</sup> независимо друг от друга выбрана из группы R<sup>4</sup>-G2a, которая состоит из следующих:

5 F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-3</sub>-алкил, -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-N(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-алкил), -N=S(=O)(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub> и гетероарил,

где алкильные группы -N=S(=O)(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub> группы могут быть соединены и вместе с атомом S, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный тиогетероцикл,

10 где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

где каждая гетероарильная группа выбрана из 5-членного ароматического цикла, который содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

**R<sup>4</sup>-G2b:**

15 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>4</sup> независимо друг от друга выбрана из группы R<sup>4</sup>-G2b, которая состоит из следующих:

F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-3</sub>-алкил, -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -NH<sub>2</sub>, гетероциклил и гетероарил, где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

20 где каждая гетероциклильная группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

где каждая гетероарильная группа выбрана из 5-членного ароматического цикла, который содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

**R<sup>4</sup>-G3:**

25 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>4</sup> независимо друг от друга выбрана из группы R<sup>4</sup>-G3, которая состоит из следующих:

F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-3</sub>-алкил, -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -O-циклобутил, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-N(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -C(=O)-O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -NH<sub>2</sub>, -N=S(=O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, гетероциклил и гетероарил,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

30 где каждая гетероциклильная группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила и изотиазолила.

**R<sup>4</sup>-G3a:**

5 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>4</sup> независимо друг от друга выбрана из группы R<sup>4</sup>-G3a, которая состоит из следующих:

F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-3</sub>-алкил, -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-N(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -C(=O)-O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -N=S(=O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, гетероцикл и гетероарил,

10 где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

где каждая гетероциклическая группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

15 где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила и изотиазолила.

**R<sup>4</sup>-G3b:**

В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>4</sup> независимо друг от друга выбрана из группы R<sup>4</sup>-G3b, которая состоит из следующих:

20 F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-3</sub>-алкил, -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -NH<sub>2</sub>, гетероцикл и гетероарил, где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

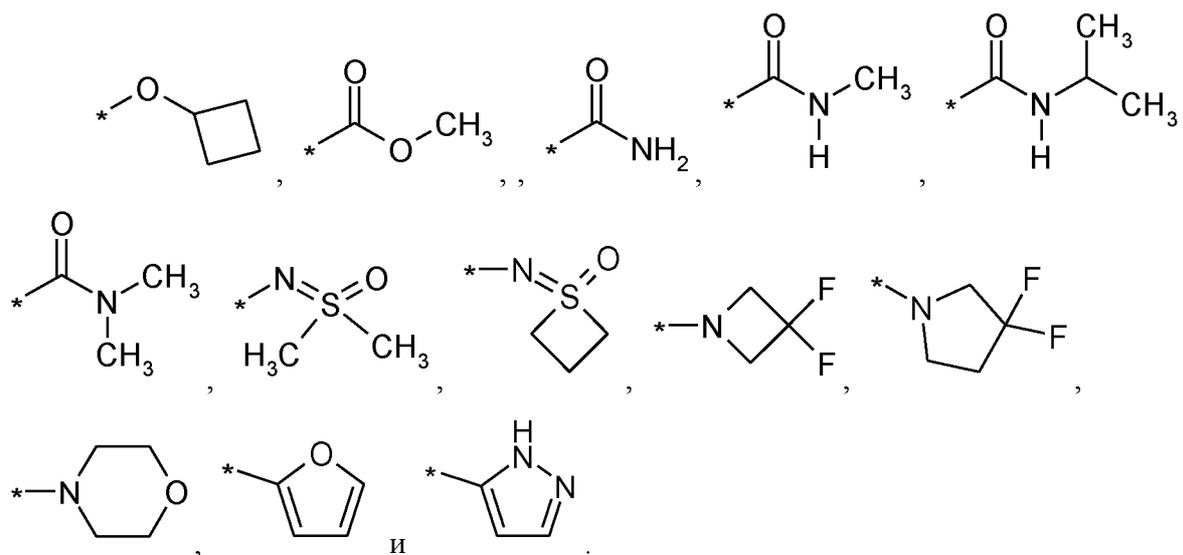
где каждая гетероциклическая группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

25 где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила и изотиазолила.

**R<sup>4</sup>-G4:**

30 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>4</sup> независимо друг от друга выбрана из группы R<sup>4</sup>-G4, которая состоит из:

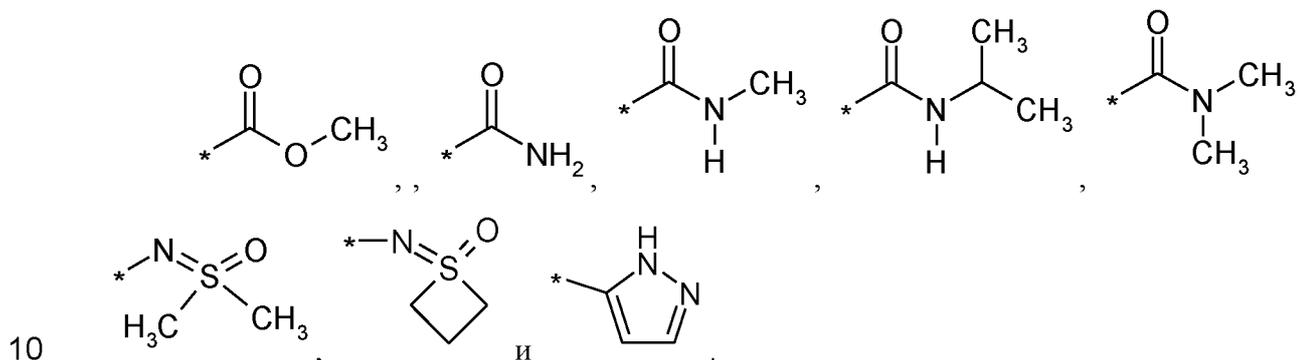
H, F, Cl, Br, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>,



5  **$R^4$ -G4a:**

В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^4$  независимо друг от друга выбрана из группы  $R^4$ -G4a, которая состоит из:

H, F, Cl, Br, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

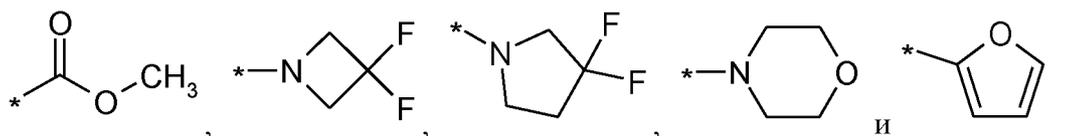


10

**$R^4$ -G4b:**

В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^4$  независимо друг от друга выбрана из группы  $R^4$ -G4b, которая состоит из:

15 H, F, Cl, Br, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>,

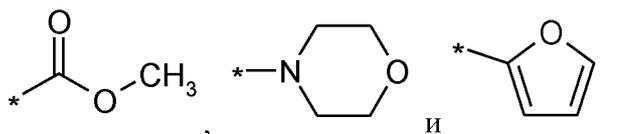


**$R^4$ -G4b2:**

В другом варианте осуществления изобретения группа  $R^4$  независимо друг от друга выбрана из группы  $R^4$ -G4b2, которая состоит из:

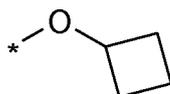
20

H, F, Cl, Br, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>,



**R<sup>4</sup>-G4c:**

5 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>4</sup> независимо друг от друга выбрана из группы R<sup>4</sup>-G4c, которая состоит из:



H, F, -CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и .

**R<sup>4</sup>-G5:**

10 В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>4</sup> независимо друг от друга выбрана из группы R<sup>4</sup>-G5, которая состоит из: H, F, Br, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> и -O-CH<sub>3</sub>.

**R<sup>4</sup>-G5a:**

В другом варианте осуществления изобретения группа R<sup>4</sup> независимо друг от друга выбрана из группы R<sup>4</sup>-5a, которая состоит из: H, Br, -CN и -O-CH<sub>3</sub>.

15 n

Индекс n, используемый ниже, является целым числом, выбранным из 0, 1 и 2.

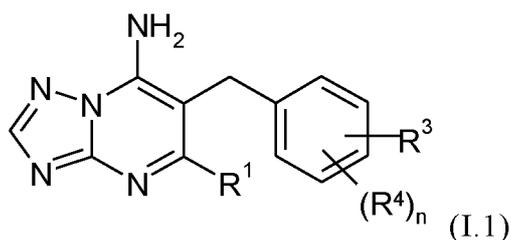
Предпочтительно, n представляет собой 0 или 1.

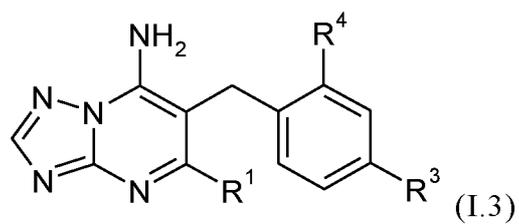
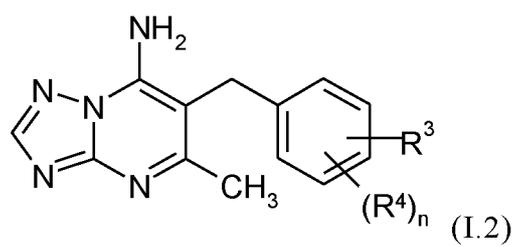
Более предпочтительно, n представляет собой 0.

20 Наиболее предпочтительно, n представляет собой 1.

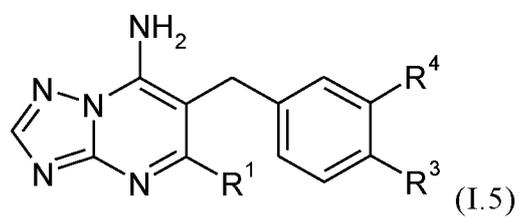
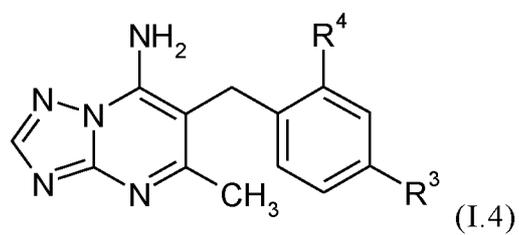
В другом варианте осуществления изобретения, n представляет собой 2.

Следующие предпочтительные варианты осуществления соединений формулы I описаны с использованием общих формул (I.1) - (I.16), где охватываются любые их таутомеры, сольваты, гидраты и соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли. R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и n имеют значения, определенные в данной заявке.

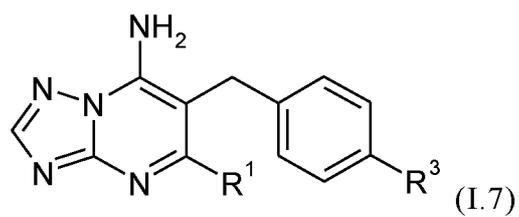
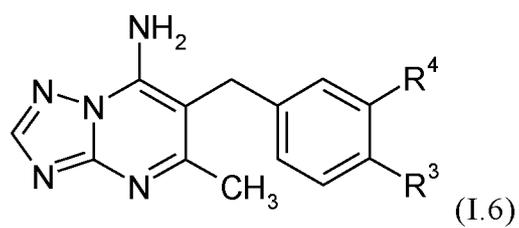


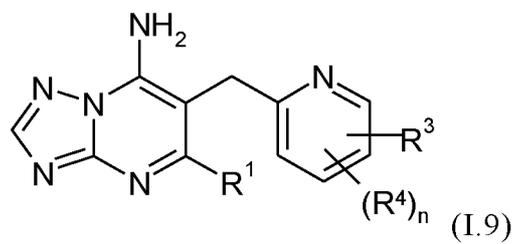
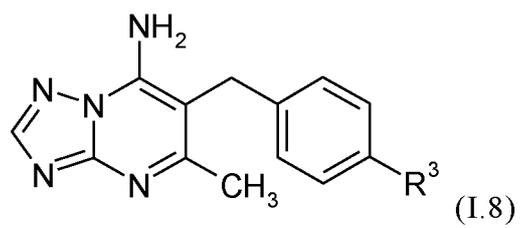


5

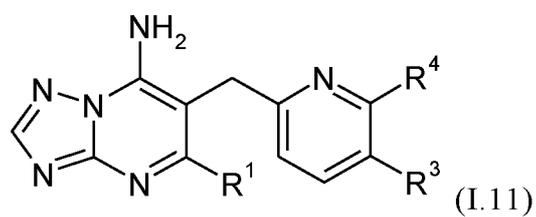
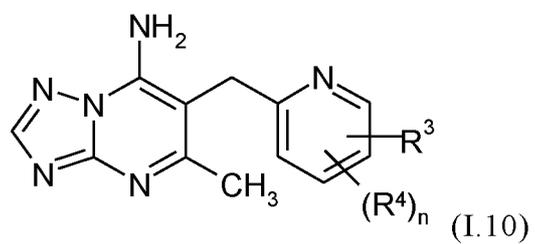


10

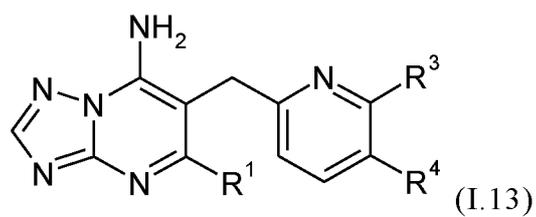
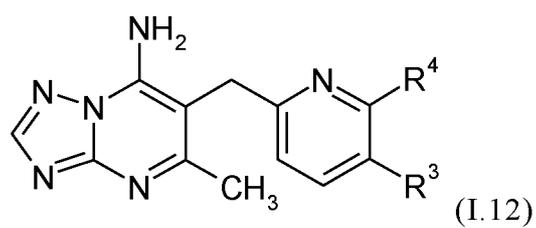


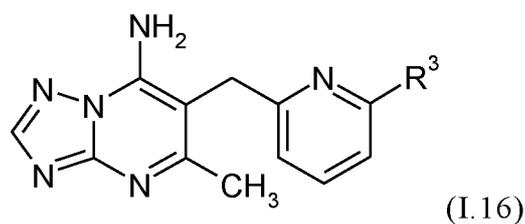
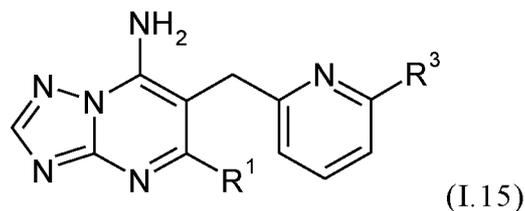
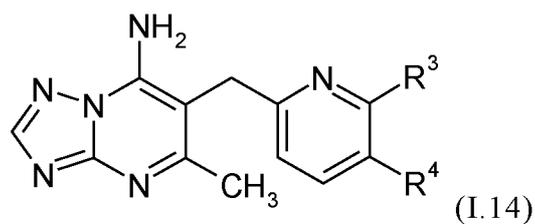


5



10





5

Примеры предпочтительных подродовых вариантов осуществления изобретения (E) согласно настоящему изобретению представлены в следующей таблице 1, где каждая группа-заместитель каждого варианта осуществления изобретения определена в соответствии с определениями, приведенными выше, и где все другие заместители формулы I и I.1 - I.16 определены в соответствии с определениями, приведенными выше. Например, запись -G1 в колонке под R<sup>1</sup>- и в строке E1 означает, что в варианте осуществления E1 заместитель R<sup>1</sup> выбран из определения, обозначенного как R<sup>1</sup>-G1. То же самое относится и к другим переменным, включенным в общие формулы.

10

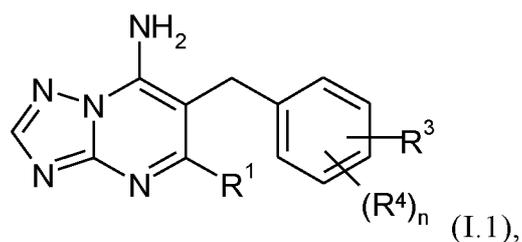
15

**Таблица 1:**

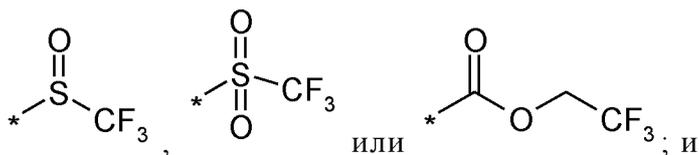
E	формула	R <sup>1</sup> -	R <sup>2</sup> -	R <sup>3</sup> -	R <sup>4</sup> -	номер n заместителей R <sup>4</sup>
E1	I	-G1	-G1	-G1	-G1	0, 1 или 2
E2	I	-G1	-G1	-G1	-G1	0 или 1
E3	I	-G2	-G2	-G2	-G2	0 или 1
E4	I	-G3	-G2	-G2	-G2	0 или 1
E5	I	-G6	-G2	-G2	-G2	0 или 1
E6	I	-G3	-G2	-G3	-G3	0 или 1
E7	I	-G3	-G2	-G4	-G4	0 или 1
E8	I	-G3	-G2	-G4	-G5	0 или 1
E9	I	-G3	-G2	-G4	-G5a	0 или 1
E10	I	-G3	-G2	-G4c	-G3	0 или 1

Е	формула	R <sup>1</sup> -	R <sup>2</sup> -	R <sup>3</sup> -	R <sup>4</sup> -	номер n заместителей R <sup>4</sup>
E11	I	-G3	-G2	-G4c	-G4	0 или 1
E12	I	-G3	-G2	-G5	-G3	0 или 1
E13	I	-G3	-G2	-G5	-G4	0 или 1
E14	I	-G3	-G2	-G5	-G5	0 или 1
E15	I	-G3	-G3	-G3	-G3	0 или 1
E16	I	-G3	-G3	-G4	-G4	0 или 1
E17	I	-G3	-G3	-G4	-G5	0 или 1
E18	I	-G3	-G3	-G4	-G5a	0 или 1
E19	I	-G3	-G3	-G4c	-G3	0 или 1
E20	I	-G3	-G3	-G4c	-G4	0 или 1
E21	I	-G3	-G3	-G5	-G3	0 или 1
E22	I	-G3	-G3	-G5	-G4	0 или 1
E23	I	-G3	-G3	-G5	-G5	0 или 1
E24	I	-G3	-G3a	-G3	-G3	0 или 1
E25	I	-G3	-G3a	-G4	-G4	0 или 1
E26	I	-G3	-G3a	-G4	-G5	0 или 1
E27	I	-G5	-G4	-G3	-G2a	0 или 1
E28	I	-G5	-G4	-G3a	-G3a	0 или 1
E29	I	-G5	-G4	-G4a	-G4a	0 или 1
E30	I	-G5	-G4a	-G3	-G2a	0 или 1
E31	I	-G5	-G4a	-G3a	-G4a	0 или 1
E32	I	-G5	-G4a	-G4a	-G4a	0 или 1
E33	I	-G5	-G5	-G3a	-G4b	0 или 1
E34	I	-G5	-G5	-G4b	-G4b	0 или 1
E35	I	-G5	-G5	-G5	-G4b	0 или 1

Другой вариант осуществления изобретения касается соединений формулы



- 5 где
- R<sup>1</sup> представляет собой CH<sub>3</sub> или Cl;
- n представляет собой 0 или 1;
- R<sup>3</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -S-
- 10 CF<sub>3</sub>,



R<sup>4</sup> представляет собой F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-3</sub>-алкил, -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-N(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -C(=O)-O-(C<sub>1-3</sub>-алкил),

5 -N=S(=O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, гетероциклил или гетероарил,

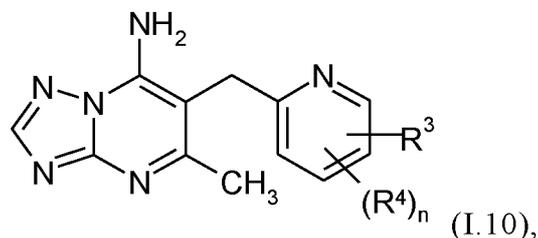
где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

где каждая гетероциклическая группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

10 где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила и изотиазолила;

или их соли, в частности их фармацевтически приемлемой соли.

Ещё один вариант осуществления изобретения касается соединений формулы



15

где

n представляет собой 0 или 1;

R<sup>3</sup> представляет собой:

20 C<sub>1-3</sub>-алкил, который замещен 1-3 F;

-O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен 1-3 F;

-O-CH<sub>2</sub>-циклопропил, который замещен в циклопропильном фрагменте одним или двумя F и/или одной CF<sub>3</sub> группой;

-NH-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен 1-3 F;

25 -NH-CH<sub>2</sub>-циклопропил, который замещен в циклопропильном фрагменте одним или двумя F;

-NH-циклобутил, который замещен в циклобутильном фрагменте одним или двумя F;

гетероциклил, который замещен одним или двумя F и/или одной CF<sub>3</sub> группой, и который может дополнительно быть замещен одним OH; или

гетероарил, который замещен одним F и/или одной CF<sub>3</sub> группой, и который может дополнительно быть замещен одной CH<sub>3</sub> группой;

5 где каждая гетероциклильная группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила; и

где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, 10 тиазолила и изотиазолила; и

R<sup>4</sup> представляет собой F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-3</sub>-алкил, -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -NH<sub>2</sub>, гетероциклил или гетероарил,

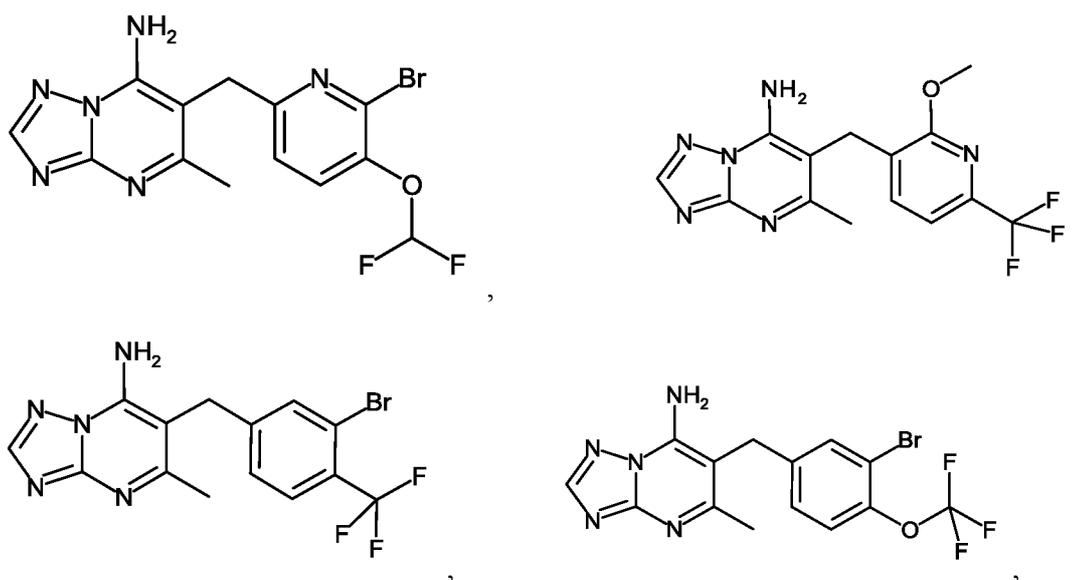
где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

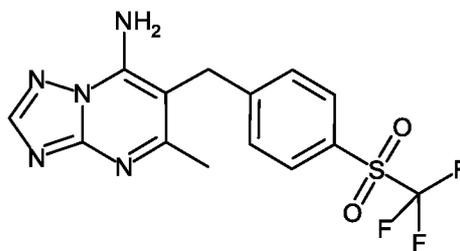
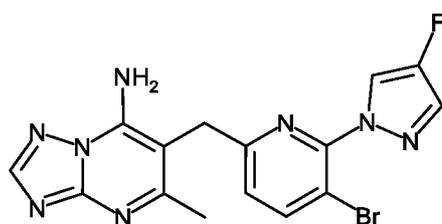
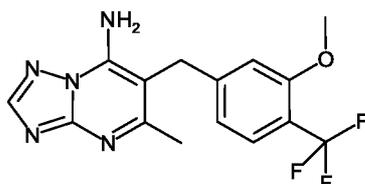
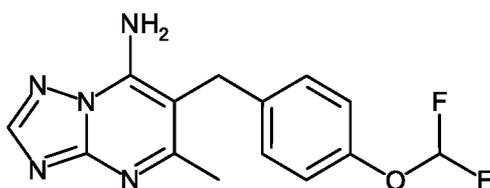
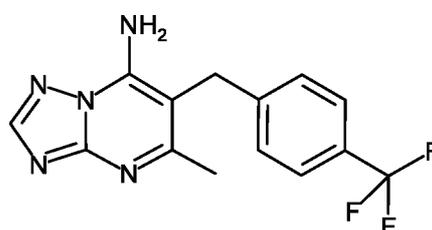
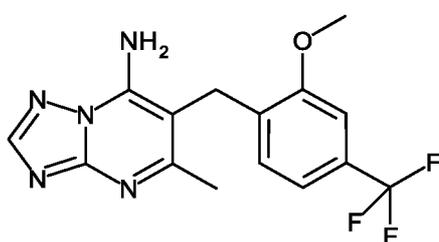
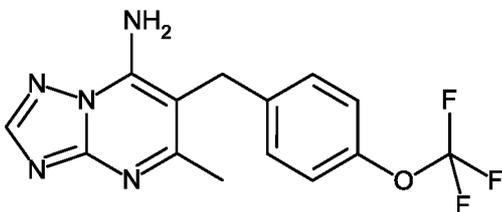
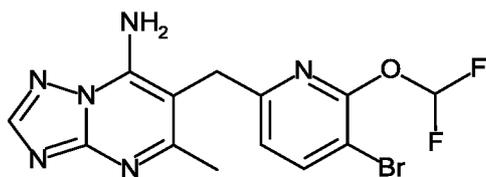
15 где каждая гетероциклильная группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, 20 тиазолила и изотиазолила;

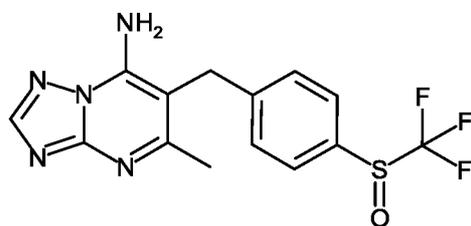
или их соли, в частности их фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительные соединения в соответствии с изобретением включают:





5



и

или их соль, в частности их фармацевтически приемлемую соль.

В частности предпочтительные соединения, включая их таутомеры и стереоизомеры, их соли, или любые их сольваты или гидраты описаны в экспериментальной части в дальнейшем.

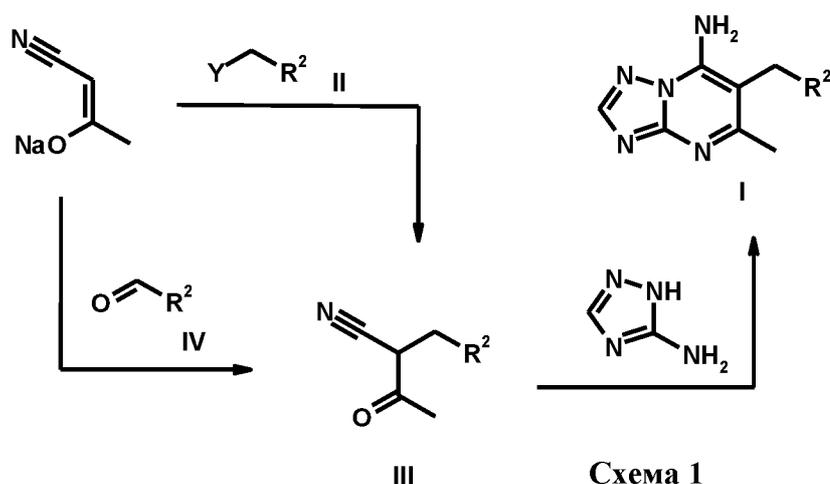
10

Соединения в соответствии с изобретением и их промежуточные соединения могут быть получены с использованием способов синтеза, известных специалисту в данной области техники и описанных в литературных источниках по органическому синтезу в качестве примера.

5 Кроме того, изобретение обеспечивает способы получения соединения формулы I.

Оптимальные условия реакции и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, специалист в данной области может легко выбрать растворители, температуры, давления и другие условия реакции. Конкретные процедуры приведены в разделе «Примеры синтеза». Обычно за ходом реакции можно следить с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) или ЖХ-МС, при необходимости, а промежуточные продукты и продукты можно очищать с помощью хроматографии на силикагеле, ВЭЖХ и/или перекристаллизацией. Следующие примеры являются иллюстративными, и, как признается специалистом в данной области техники, конкретные реагенты или условия могут быть изменены по мере необходимости для отдельных соединений без чрезмерных экспериментов. Исходные вещества и промежуточные продукты, используемые в приведенных ниже способах, являются либо коммерчески доступными, либо их легко получить из коммерчески доступных материалов специалистам в данной области.

Соединение формулы I может быть получено способом, приведенным на Схеме 1, 2, или 3:



Как показано на Схеме 1, реакция натриевой соли цианоацетона (натрия (*E*)-1-цианопр-1-ен-2-олат) с алкилирующим агентом формулы II ( $Y = Cl, Br, I, OMs, OTs$ ) в подходящем растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, обеспечивает соединение формулы III. В качестве альтернативы, соединение формулы III может быть получено путем прямого пролин-катализируемого каскадного восстановительного алкилирования натриевой соли цианоацетона: реакция натриевой соли цианоацетона (натрия (*E*)-1-цианопр-1-ен-2-олат) с альдегидом формулы IV в присутствии подходящей аминокислоты, такой как пролин, и подходящего источника органического водорода, такого как диэтил 1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридинди-карбоксилат, в подходящем растворителе, таком как этанол, дает соединение формулы III.

Реакция соединения формулы III с 1*H*-1,2,4-триазол-3-амином в подходящем растворителе, таком как *n*-пропионовая или 2,2-диметилпропионовая кислота, дает соединение формулы I.

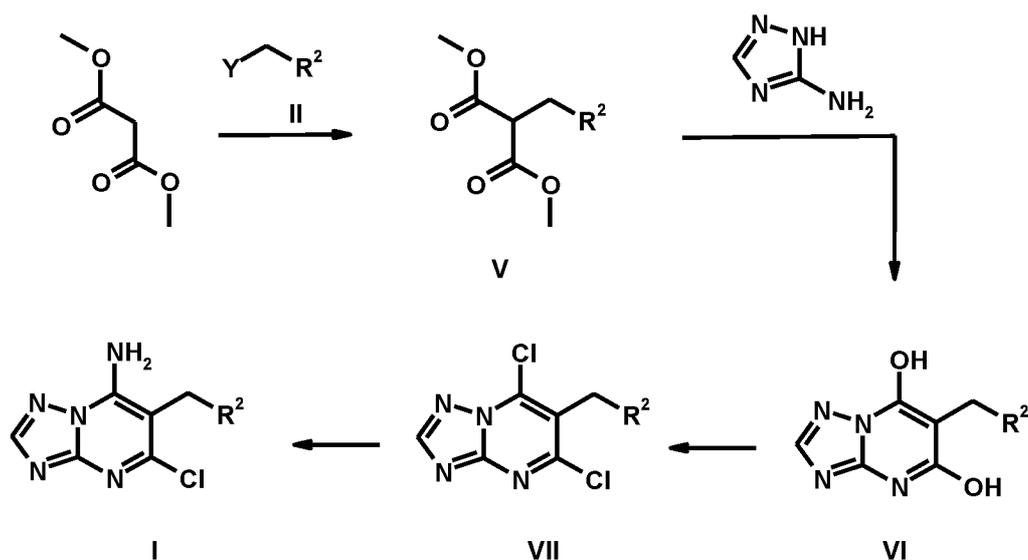


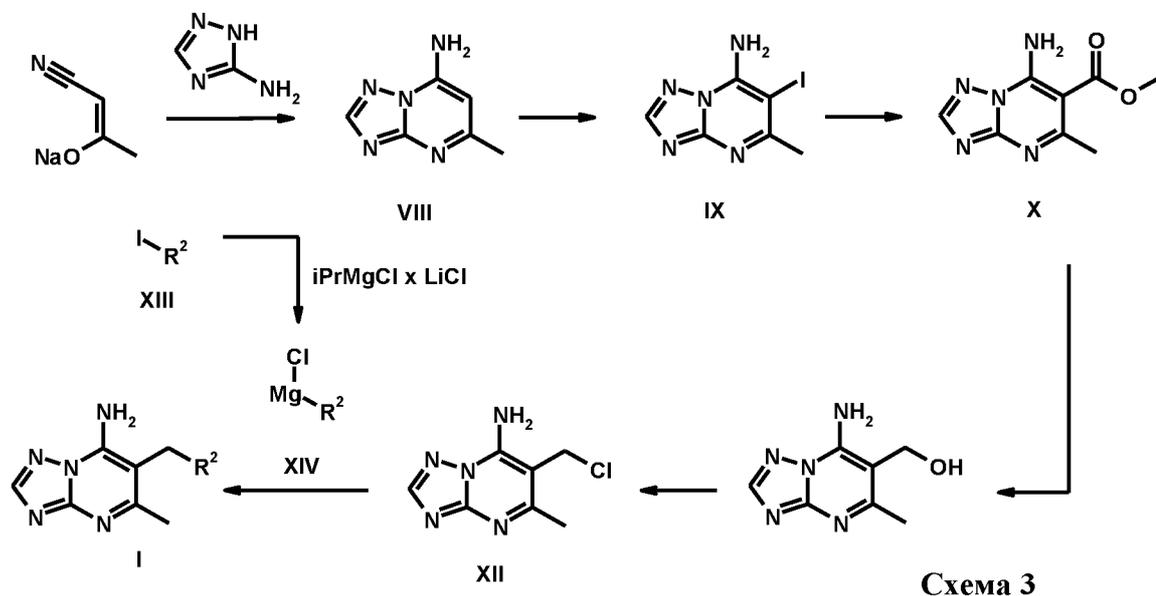
Схема 2

Как показано на Схеме 2, реакция диметилмалоната с алкилирующим агентом II ( $Y = Cl, Br, I, OMs, OTs$ ) в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, обеспечивает соединение формулы V.

Реакция малонатного производного V с 1*H*-1,2,4-триазол-3-амином в присутствии подходящего основания, такого как три-*n*-бутиламин, дает соединение формулы VI. Дигидрокси-производное VI можно превратить в

соответствующий дихлорид VII с использованием подходящих реагентов, таких как оксихлорид фосфора.

Реакция соединения формулы VII с аммиаком в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан или метанол, дает соединение формулы I.



Как показано на Схеме 3, реакция натриевой соли цианоацетона (натрия (*E*)-1-цианопрор-1-ен-2-олат) с 1H-1,2,4-триазол-3-амином в подходящем растворителе, таком как ледяная уксусная кислота, обеспечивает соединение формулы VIII. Реакция соединения формулы VIII с подходящим реагентом, таким как хлорамин-Т (N-хлор тозиламид, натриевая соль), в присутствии йодида натрия в подходящем растворителе, таком как ледяная уксусная кислота, дает соединение формулы IX. Соединение IX может взаимодействовать с монооксидом углерода в присутствии метанола, подходящего катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, с выходом сложного эфира X.

10

15

Восстановление сложного эфира X восстанавливающим агентом, таким как гидрид бис(2-метоксиэтокси) алюминия (Red-Al®) или алюмогидрид лития, в подходящем растворителе, таком как смесь толуол/тетрагидрофуран, дает спирт XI. Спирт XI можно превратить в соответствующий хлорид XII с использованием подходящего реагента, такого как оксалилхлорид, в подходящем растворителе, таком как 1-метил-2-пирролидинон или тетрагидрофуран.

20

Йодид формулы XIII можно превратить в соответствующий магниевый реагент формулы XIV с использованием подходящего реагента, такого как

5 комплекс хлорид изопропилмагния-хлорид лития, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран. Реакция магниевого реагента формулы XIV с соединением формулы XII в присутствии комплекс цианида меди (I) ди(лития хлорида) в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, дает соединение формулы I.

Другие модификации соединений формулы I способами, известными в уровне техники и показанными в Примерах ниже, могут быть применены для получения дополнительных соединений в соответствии с изобретением.

10 Представленные пути синтеза могут опираться на использование защитных групп. Например, присутствующие потенциально реакционноспособные группы, такие как гидроксигруппы, карбонил, карбокси, аминамины, алкиламинамины или имины, могут быть защищены во время реакции обычными защитными группами, которые снова отщепляются после реакции. Пригодные защитные группы для соответствующих функциональных групп и их удаление хорошо известны специалисту в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу, например, в «Protecting Groups, 3<sup>rd</sup> edn», Philip J. Kocienski, Thieme, 2005 или «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>th</sup> edn», Peter G. M. Wuts, Theadora W. Greene, John Wiley and Sons, 2007.

20 Соединения общей формулы I могут быть разделены на их энантиомеры и/или диастереомеры, как указано ниже. Таким образом, например, *цис/транс*-смеси могут быть разделены на их *цис*- и *транс*-изомеры, и а рацемические соединения могут быть разделены на их энантиомеры.

25 *Цис/транс*-смеси могут быть разделены, например, путем хроматографии на их *цис*- и *транс*-изомеры. Соединения общей формулы I, которые встречаются в виде рацематов, могут быть разделены способами, известными *per se* на их оптические антиподы, и диастереомерные смеси соединений общей формулы I могут быть разделены на их диастереомеры, используя их различные физико-химические свойства с применением как таковых известных методов, например, хроматографии и/или фракционной кристаллизации; если полученные после этого соединения являются рацематами, то они могут быть разделены на энантиомеры, как указано ниже.

30 Рацематы предпочтительно разделяют с помощью колоночной хроматографии на хиральных фазах или путем кристаллизации из оптически активного растворителя или путем взаимодействия с оптически активным

5  
10  
15  
20  
25  
30

веществом, которое образует соли или производные, такие как сложные эфиры или амиды, с рацемическим соединением. Соли могут быть образованы с энантиомерно чистыми кислотами для основных соединений и с энантиомерно чистыми основаниями для кислотных соединений. Диастереомерные производные образуются с энантиомерно чистыми вспомогательными соединениями, например, кислоты, их активированные производные или спирты. Разделение полученной таким образом диастереомерной смеси солей или производных может быть достигнуто за счет использования их различных физико-химических свойств, например различия в растворимости; свободные антиподы могут высвободиться из чистых диастереомерных солей или производных под действием пригодных агентов. Оптически активные кислоты, обычно используемые для такой цели, а также оптически активные спирты, применимые в качестве вспомогательных остатков, известны специалистам в данной области.

15  
20  
25  
30

Как указано выше, соединения формулы I могут быть превращены в соли, в частности, для фармацевтического применения, в фармацевтически приемлемые соли. Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ними, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное.

25  
30

Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, fumarовой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метил-бензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и винной кислоты.

30

Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)-аминометана.

Соединения в соответствии с изобретением преимущественно также можно получить, используя способы, описанные в следующих примерах, которые также могут быть объединены для этой цели со способами, известными специалисту из литературных источников.

## 5 **Термины и определения**

Термины, конкретно не определенные в настоящей заявке, должны иметь значения, которые будут приданы им специалистом в данной области в свете раскрытия и контекста. Однако, как используют в описании, если не указано иное, нижеследующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие условные обозначения.

Термины «соединение(я) в соответствии с настоящим изобретением», «соединение(я) формулы (I)», «соединение(я) в соответствии с изобретением» и тому подобное обозначают соединения формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, включая их таутомеры, стереоизомеры и их смеси и их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, и сольваты и гидраты таких соединений, включая сольваты и гидраты таких таутомеров, стереоизомеры и их соли.

Термины «лечение» и «обработка» охватывают как предупредительное, то есть профилактическое или терапевтическое, т.е. лечебное и/или паллиативное лечение. Таким образом, термины «лечение» и «обработка» включают терапевтическое лечение пациентов, у которых уже развилось указанное состояние, в частности в явной форме. Терапевтическое лечение может быть симптоматическим лечением для облегчения симптомов конкретного показания или причинного лечения для того, чтобы полностью или частично изменить условия показания или для остановки или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением можно использовать, например, в качестве терапевтического лечения в течение определенного периода времени, а также для длительной терапии. Кроме того, термины «лечение» и «обработка» включают профилактическое лечение, то есть лечение пациентов с риском развития состояния, упомянутого выше, таким образом снижая указанный риск.

Если настоящее изобретение относится к пациентам, нуждающимся в лечении, то в первую очередь оно относится к лечению млекопитающих, в частности людей.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое (I) лечит или предотвращает конкретное заболевание или состояние, (II) смягчает, ослабляет или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания или состояния или (III) предотвращает или задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, описанного в настоящем документе.

Используемые в настоящей заявке термины «модулированный» или «модулирующий» или «модулировать (модулирует)», если не указано иное, относятся к ингибированию грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) одним или несколькими соединениями в соответствии с настоящим изобретением.

Термины «опосредованный» или «опосредование» или «опосредствовать», используемые в настоящей заявке, если не указано иное, относятся к (I) лечению, включая предотвращение конкретного заболевания или состояния, (II) ослабление, улучшение или устранение одного или большего количества симптомов конкретного заболевания или состояния, или (III) предотвращение или задержку появления одного или большего количества симптомов конкретного заболевания или состояния, описанных в настоящей заявке.

Используемый в настоящей заявке термин «замещенный» означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме, радикале или фрагменте заменен выбором из указанной группы при условии, что нормальная валентность атома не превышена, и что замещение приводит к приемлемо стабильному соединению.

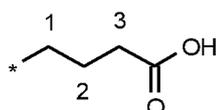
В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указывают перед группой, например, C<sub>1-6</sub>-алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Как правило, для групп, включающих две или более подгруппы, последняя названная подгруппа является точкой присоединения радикала, например, заместитель «арил-C<sub>1-3</sub>-алкил-» означает арильную группу, которая связана с группой C<sub>1-3</sub>-алкила, последняя из которых связана с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

В случае, когда соединение в соответствии с настоящим изобретением изображено в форме химического названия и в виде формулы, в случае любого расхождения преимущественную силу имеет формула.

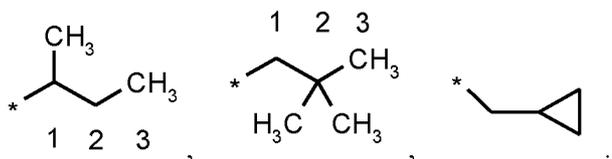
Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как определено.

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, который находится ближе всего к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

5 Например, термин «3-карбоксыпропильная группа» представляет собой следующий заместитель:



10 где карбоксигруппа присоединена к третьему атому углерода пропильной группы. Термины «1-метилпропильная», «2,2-диметилпропильная» или «циклопропилметильная группа» представляют собой следующие группы:



15 Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как определено.

В определении группы выражение «причем каждая группа X, Y и Z необязательно замещена посредством» и тому подобное означает, что каждая группа X, каждая группа Y и каждая группа Z, или каждая в виде отдельной группы, или каждая в виде части составной группы может быть замещена, как  
20 определено. Например, определение «R<sup>ex</sup> означает H, C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил-C<sub>1-3</sub>-алкил или C<sub>1-3</sub>-алкил-O-, причем каждая алкильная группа необязательно замещена посредством одного или большего количества L<sup>ex</sup>», или подобное означает, что в каждой из вышеупомянутых групп, которые включают  
25 термин алкил, т.е. в каждой из групп C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил-C<sub>1-3</sub>-алкил и C<sub>1-3</sub>-алкил-O-, алкильный фрагмент может быть замещен посредством L<sup>ex</sup>, как определено.

Если не указано конкретно, то во всем описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например,  
30 энантиомеры, диастереомеры, E/Z изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в

различных соотношениях отдельных энантиомеров, смесей диастереомеров или смесей любой из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Используемое в настоящей заявке выражение «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения, пригодны к применению при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или дугой трудности, или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей.

Соли других кислот, отличающихся от упомянутых выше, которые, например, применимы для очистки или выделения соединений в соответствии с настоящим изобретением (например, соли трифторацетата), также являются частью изобретения.

Термин галоген обычно означает фтор, хлор, бром и йод.

Термин «C<sub>1-n</sub>-алкил», где n представляет собой целое число от 1 до n, отдельно или в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с от 1 до n атомами C. Например, термин C<sub>1-5</sub>-алкил охватывает радикалы H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)- и H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

Термин «C<sub>1-n</sub>-алкилен», где n представляет собой целое число от 1 до n, отдельно или в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, двухвалентный алкильный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до n атомов углерода. Например, термин C<sub>1-4</sub>-алкилен включает -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-, -(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-,

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

5 Термин «С<sub>2-n</sub>-алкенил» применяют для группы, определенной в определении для «С<sub>1-n</sub>-алкила» с по меньшей мере двумя атомами углерода, если по меньшей мере два из этих атомов углерода в указанной группе связаны друг с другом посредством двойной связи. Например, термин С<sub>2-3</sub>-алкенил включает  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ .

10 Термин «С<sub>2-n</sub>-алкинил» применяют для группы, определенной в определении для «С<sub>1-n</sub>-алкила» с по меньшей мере двумя атомами углерода, если по меньшей мере два из этих атомов углерода в указанной группе связаны друг с другом посредством тройной связи. Например, термин С<sub>2-3</sub>-алкинил включает  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ .

15 Термин «С<sub>3-n</sub>-циклоалкил», где n представляет собой целое число от 4 до n, или отдельно, или в комбинации с другим радикалом, означает циклический насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с от 3 до n атомами С. Циклическая группа может быть моно-, би-, три- или спироциклической, наиболее предпочтительно моноциклической. Примеры таких циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, 20 циклооктил, циклононил, циклододecil, бицикло[3.2.1.]октил, спиро[4.5]децил, норпинил, норбонил, норкарил, адамантил и т.д.

Многие из приведенных выше терминов могут быть использованы многократно в определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из значений, приведенных выше, независимо друг от друга.

## 25 **Фармакологическая активность**

**Определение активности hGOAT в клетках HEK293 после инкубации с исследуемым соединением**

### Принцип:

30 Клетки HEK293, стабильно трансфицированные двумя векторами экспрессии, один из которых кодирует кДНК препрогрелина, а второй экспрессию GOATcDNA человека, используют в качестве клеточной модели. После подпитки клеток октановой кислотой в течение 5 часов, ацил-грелин измеряют в среде для культивирования клеток с помощью методики ELISA.

Вещества:

Клеточная линия: Hek293 hGOAT/PPGhrl Clone #1B8 Натрия octanoate, Sigma, Кат. № C5038

BSA: Sigma, Кат. № A8806

5 BD Поли-D-Лизин 384-луночные планшеты, из черного прозрачного полистирола BD Bioscience Кат. № 356697348-лунок ELISA набор ацилированного грелина человека, приобретено у Bertin Pharman (подробный состав буферов, например, промывочный буфер, ELISA буфер не известен)  
10 Все остальные используемые реагенты имели наивысшую аналитическую степень чистоты.

Метод:

Клетки высевают плотностью 5000 клеток/лунку в 384-луночные планшеты с поли-D-лизином и инкубируют в течение 1 дня при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в среде DMEM, 10% FCS, 1xNEAA, пуромицин (0,5 мкг/мл) и G418 (1 мг/мл). Затем среду  
15 заменяют на идентичную среду без FCS и содержащую октаноат-BSA (конечная концентрация 100 мкм каждая) и соединение в ДМСО (конечная концентрация ДМСО 0,3%). После инкубации в течение 5 часов ацилгрелин в среде измеряют методом ELISA.

Образец среды разводят 1:25 в буфере Elisa, 25-мклитровую аликвоту переносят в 384-луночный планшет для ELISA, предварительно промытый 4 раза  
20 100 мкл промывочного буфера, и добавляют 25 мкл раствора-индикатора. После инкубации в течение ночи (~ 20 ч.) при температуре 4°C планшет промывают 4 раза по 100 мкл промывочного буфера на лунку. В конце 50 мкл реагента Элмана добавляют в каждую лунку, и планшет инкубируют в темноте в течение 20 минут.  
25 Поглощаемость измеряют при 405 нм в многоканальном считывателе Envision, количество ацилированного грелина рассчитывают в соответствии со стандартной кривой ацилированного грелина, представленной в той же самой пластине.

Каждый планшет для анализа содержит лунки с контролями лекарственной основы (1% ДМСО) для измерения неингибированной реакции переноса (=100%  
30 Ctl) и лунки с 10 мкм ([Dap3]-Грелин) в качестве контролей для полностью ингибированного фермента GOAT.

Анализ данных осуществляют путем расчета процента ацил-грелина, продуцируемого в присутствии исследуемого соединения, по сравнению с количеством ацил-грелина, продуцируемого в контрольных образцах

лекарственной основы. Ингибитор фермента GOAT дает значения между 100% CTL (без ингибирования) и 0% CTL (полное ингибирование).

Значения IC50 рассчитывают с помощью Assay Explorer или другого пригодного программного обеспечения на основе подбора кривой результатов 8 различных концентраций соединения.

5

Результаты:

Пример	IC50 [нМ]	Пример	IC50 [нМ]	Пример	IC50 [нМ]	Пример	IC50 [нМ]
<b>1.1</b>	0.31	<b>6.2</b>	0.69	<b>9.1</b>	2.4	<b>16.1</b>	3.1
<b>1.2</b>	2	<b>6.3</b>	3.4	<b>9.2</b>	8.3	<b>17.1</b>	0.95
<b>2.1</b>	0.40	<b>6.4</b>	1.9	<b>9.3</b>	0.56	<b>17.2</b>	5
<b>2.2</b>	0.59	<b>6.5</b>	1.7	<b>9.4</b>	3.7	<b>18.1</b>	4.2
<b>3.1</b>	0.65	<b>7.1</b>	0.37	<b>9.5</b>	3.9	<b>19.1</b>	4.9
<b>3.3</b>	0.32	<b>7.2</b>	0.57	<b>10.1</b>	0.68	<b>20.1</b>	9.2
<b>3.3</b>	0.76	<b>7.3</b>	2.3	<b>10.2</b>	2.8	<b>21.1</b>	8.1
<b>3.4</b>	6.5	<b>7.4</b>	1.3	<b>10.3</b>	8.6	<b>22.1</b>	7.2
<b>4.1</b>	0.30	<b>7.5</b>	0.92	<b>11.1</b>	0.95	<b>23.1</b>	0.25
<b>4.2</b>	1.9	<b>7.6</b>	0.69	<b>11.2</b>	0.68	<b>23.2</b>	0.29
<b>4.3</b>	1.1	<b>7.7</b>	0.93	<b>12.1</b>	4.4	<b>23.3</b>	0.36
<b>4.4</b>	1.1	<b>7.8</b>	1.1	<b>13.1</b>	1.7	<b>23.4</b>	0.70
<b>4.5</b>	2.4	<b>7.9</b>	1.3	<b>13.2</b>	2.1	<b>23.5</b>	0.83
<b>4.6</b>	3	<b>7.10</b>	6.2	<b>14.1</b>	0.31	<b>23.6</b>	0.86
<b>4.7</b>	2.9	<b>7.11</b>	5.2	<b>15.1</b>	0.83	<b>23.7</b>	7.7
<b>4.8</b>	8.8	<b>8.1</b>	0.27	<b>15.2</b>	3.5	<b>24.1</b>	4.6
<b>4.9</b>	9.8	<b>8.2</b>	0.23	<b>15.2</b>	5.4	<b>25.1</b>	0.83
<b>5.1</b>	0.13	<b>8.3</b>	0.30	<b>15.3</b>	8.6	<b>25.2</b>	1
<b>6.1</b>	3.9	<b>8.4</b>	0.30	<b>15.4</b>	9.3	<b>25.3</b>	5.7

Ввиду их способности модулировать активность грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), в частности ингибирующую активность, соединения общей формулы I в соответствии с изобретением, включая их соответствующие соли, пригодны для лечения всех этих заболеваний или состояний, которые могут быть затронуты или которые опосредованы ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT).

10

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы I в качестве лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы I или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для лечения и/или предотвращения заболеваний или состояний, которые опосредованы ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) у пациента, предпочтительно у человека.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) у млекопитающего, который включает стадию введения пациенту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Заболевания и состояния, опосредованные ингибиторами грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), охватывают ожирение, включая, но не ограничиваясь, ожирение у пациентов, страдающих от синдрома Прадера-Вилли (PWS), повторный набор массы тела, диабет, в частности, сахарный диабет 2 типа, резистентность к инсулину, гиперфагия при PWS, расстройство пищевого поведения, синдром ночного приема пищи и алкогольная и/или наркотическая зависимость.

Предпочтительно, соединения в соответствии с изобретением применяют для лечения ожирения, повторного набора массы тела, диабета 2 типа, резистентности к инсулину и гиперфагии и ожирения при PWS.

Более предпочтительно, соединения в соответствии с изобретением применяют для лечения ожирения, повторного набора массы тела, диабета 2 типа и резистентности к инсулину.

В частности, соединения и фармацевтические композиции в соответствии с изобретением пригодны для лечения ожирения, включая, но не ограничиваясь, ожирение у пациентов, страдающих от синдрома Прадера-Вилли, повторного набора массы тела, диабета, в частности, сахарного диабета 2 типа и резистентности к инсулину.

Соединения в соответствии с изобретением в особенности наиболее пригодны для лечения ожирения.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен ингибитор GOAT в соответствии с изобретением для применения в способе медицинского лечения.

5 Ингибиторы GOAT, в числе других, пригодны для снижения потребления пищи, содействия снижению веса и ингибирования или уменьшения набора массы тела. В результате их можно применять для лечения множества состояний, заболеваний или расстройств у субъекта, включая, но не ограничиваясь этим, ожирение и различные связанные с ожирением состояния, заболевания или расстройства, такие как диабет (например, диабет 2 типа). Понятно, что таким образом ингибиторы GOAT можно вводить субъектам, страдающим от состояний, 10 характеризующихся недостаточным контролем аппетита или в ином случае перекармливанием, таких как компульсивное переедание и синдром Прадера-Вилли.

Таким образом, изобретение обеспечивает ингибитор GOAT в соответствии с изобретением для применения в способе лечения, ингибирования или снижения 15 набора массы тела, способствования потере массы и/или уменьшению избыточной массы тела. Лечение может быть достигнуто, например, путем контроля аппетита, кормления, приема пищи, потребления калорий и/или расхода энергии.

Также изобретение обеспечивает ингибитор GOAT в соответствии с изобретением для применения в способе лечения ожирения, а также связанных с 20 ним заболеваний, расстройств и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь, патологическое ожирение, ожирение до операции, воспаление, связанное с ожирением, ожирение, связанное с заболеванием желчного пузыря и апноэ во время сна, вызванное ожирением и проблемы с дыханием, дегенерация хряща, остеоартрит и осложнения репродуктивного здоровья, связанные с 25 ожирением или избыточным весом, такие как бесплодие.

Также изобретение обеспечивает ингибитор GOAT в соответствии с изобретением для применения в способе предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе (IGT), 30 болезненных состояний, связанных с повышенным уровнем глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертонии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени («жирная печень»; в том числе неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), которая сама включает неалкогольный стеатогепатит (NASH)), почечной недостаточности,

артериосклероза (например, атеросклероза), макрососудистых заболеваний, микрососудистых заболеваний, диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульт.

5 Изобретение также обеспечивает ингибитор GOAT в соответствии с изобретением для применения в способе снижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП.

10 Воздействие ингибиторов GOAT на эти состояния может быть опосредовано полностью или частично через воздействие на массу тела или может быть независимым от этого.

Кроме того, в изобретении предусмотрено применение ингибитора GOAT в соответствии с изобретением в изготовлении лекарственного средства для лечения, ингибирования или уменьшения набора массы тела, способствования снижению веса и/или уменьшению избыточной массы тела.

15 Также изобретение обеспечивает применение ингибитора GOAT в соответствии с изобретением в изготовлении лекарственного средства для лечения ожирения, а также связанных с ним заболеваний, расстройств и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь, патологическое ожирение, ожирение до операции, воспаление, связанное с ожирением, ожирение, связанное с  
20 заболеванием желчного пузыря и апноэ во время сна, вызванное ожирением и проблемы с дыханием, дегенерация хряща, остеоартрит и осложнения репродуктивного здоровья, связанные с ожирением или избыточным весом, такие как бесплодие.

25 Также изобретение обеспечивает применение ингибитора GOAT в соответствии с изобретением в изготовлении лекарственного средства для предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе (IGT), болезненных состояний, связанных с  
30 повышенным уровнем глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертонии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени («жирная печень»; в том числе неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), которая сама включает неалкогольный стеатогепатит (NASH)), почечной недостаточности, артериосклероза (например, атеросклероза), макрососудистых заболеваний, микрососудистых заболеваний,

диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульт.

5 Также изобретение обеспечивает применение ингибитора GOAT в соответствии с изобретением в изготовлении лекарственного средства для снижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП.

10 Далее изобретение обеспечивает способ лечения, ингибирования или снижения набора массы тела, способствования снижению веса и/или уменьшению избыточной массы тела у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора GOAT в соответствии с изобретением.

15 Также изобретение обеспечивает способ лечения ожирения, а также связанных с ним заболеваний, расстройств и состояний здоровья, включая, но не ограничиваясь, патологическое ожирение, ожирение до операции, воспаление, связанное с ожирением, ожирение, связанное с заболеванием желчного пузыря и апноэ во время сна, вызванное ожирением и проблемы с дыханием, дегенерация хряща, остеоартрит и осложнения репродуктивного здоровья, связанные с ожирением или избыточным весом, такие как бесплодие у субъекта, включающий  
20 введение терапевтически эффективного количества ингибитора GOAT в соответствии с изобретением субъекту.

25 Также изобретение обеспечивает способ предотвращения или лечения болезни Альцгеймера, диабета, диабета 1 типа, диабета 2 типа, преддиабета, синдрома резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе (IGT), болезненных состояний, связанных с повышенным уровнем глюкозы в крови, метаболического заболевания, включая метаболический синдром, гипергликемии, гипертонии, атерогенной дислипидемии, стеатоза печени («жирная печень»; в том числе неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), которая сама включает неалкогольный стеатогепатит (NASH)), почечной недостаточности,  
30 артериосклероза (например, атеросклероза), макрососудистых заболеваний, микрососудистых заболеваний, диабетического сердца (включая диабетическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность как осложнение диабета), ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или инсульт у

субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора GOAT в соответствии с изобретением субъекту.

5 Помимо этого изобретение обеспечивает способ снижения уровней циркулирующих ЛПНП и/или увеличения соотношения ЛПВП/ЛПНП у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора GOAT в соответствии с изобретением.

10 Помимо этого изобретение обеспечивает применение описанного выше ингибитора GOAT в способе косметической (т.е. нетерапевтической) потери веса. Следует понимать, что ссылки на терапевтическое применение ингибиторов GOAT и способы, включающие введение ингибиторов GOAT, могут быть в равной степени приняты для охвата применения и введения таких композиций.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения станут очевидными из описания ниже.

15 Диапазон доз соединений общей формулы I, применяемых в сутки, обычно составляет от 0,001 до 10 мг на кг массы тела, например, от 0,01 до 8 мг на кг массы тела пациента. Каждая единица дозирования может содержать от 0,1 до 1000 мг, например от 0,5 до 500 мг.

20 Фактически терапевтически эффективное количество или терапевтическая дозировка, конечно же, будут зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и масса тела пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае соединение или композицию будут вводить в дозировках и таким способом, который позволяет доставлять терапевтически эффективное количество в зависимости от индивидуального состояния пациента.

25 Соединения, композиции, включая любые комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, в соответствии с изобретением могут быть введены пероральным, трансдермальным, ингаляционным, парентеральным или сублингвальным путем. Из возможных способов введения предпочтительным является пероральное или внутривенное введение.

### 30 **Фармацевтические композиции**

Пригодные препараты для введения соединений формулы I, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, являются очевидными специалистам в данной области техники с общим уровнем подготовки и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории,

таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, средства для инъекции, средства для ингаляции, порошки и т.д. Предпочтение отдают пероральным составам, в частности, твердым формам, таким как, например, таблетки или капсулы. Содержание фармацевтически активного соединения (соединений) преимущественно находится в пределах от 0,1 до 90 масс.%, например, от 1 до 70 масс.% композиции в целом.

Пригодные таблетки можно изготовить, например, путем смешивания одного или большего количества соединений I с известными наполнителями, например, инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, вспомогательными веществами, поверхностно-активными веществами, связующими и/или смазывающими веществами. Таблетки также могут содержать несколько слоев. Конкретные наполнители, носители и/или разбавители, которые подходят для желаемых препаратов, будут известны специалисту в данной области на основании его специальных знаний. Предпочтительными являются те, которые являются подходящими для конкретной композиции и способа введения, которые желательны. Препараты или составы в соответствии с изобретением могут быть получены с применением как таковых известных способов, с которыми знаком специалист в данной области, таких как, например, смешивание или объединение по меньшей мере одного соединения формулы I в соответствии с изобретением, или фармацевтически приемлемой соли такого соединения, и одного или нескольких наполнителей, носителей и/или разбавителей.

### **Комбинированная терапия**

Соединение в соответствии с изобретением можно вводить как часть комбинированной терапии вместе с другим активным средством для лечения рассматриваемого заболевания или расстройства, например, таким как противодиабетическое средство, средство против ожирения, средство для лечения метаболического синдрома, средство против дислипидемии, средство против гипертонии, ингибитор протонного насоса или противовоспалительное средство. В таких случаях два активных средства могут быть введены совместно или отдельно, например, в качестве компонентов в одной и той же фармацевтической композиции или составе или в виде отдельных составов.

Таким образом, соединение в соответствии с изобретением может иметь определенную пользу если его вводить в комбинации с противодиабетическим средством известного типа, включая, но не ограничиваясь, метформин,

сульфонилмочевину, глинид, ингибитор DPP-IV, глитазон, агонист рецептора GLP-1 (включая GLP-1 или аналог GLP-1, эксендин-4 или аналог эксендина-4, любой другой агонист рецептора GLP-1, включая лираглутид (Saxenda™, Victoza™), дулаглутид или албиглутид или двойной агонист глюкагон-GLP-1, например, как описано в WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195), ингибитор SGLT2 (т.е. ингибитор транспорта натрия-глюкозы, например, глифлозин, такой как эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин или ипраглифлозин), агонист GPR40 (агонист FFAR1/FFA1, например, фазиглифам), или инсулин или аналог инсулина. Примеры пригодных аналогов инсулина включают, но не ограничиваются ними, Lantus™, Novorapid™, Humalog™, Novomix™, Actraphane™ HM, Levemir™ Degludec™ и Apidra™. Другие соответствующие противодиабетические средства в этой связи включают агонисты рецептора GLP-1, такие как эксенатид (Byetta™ и Bydureon™ эксендин-4) и Byetta LAR™, ликсисенатид (Lixumia™) и лираглутид (Victoza™).

Кроме того, соединение в соответствии с изобретением можно применять в комбинации со средством против ожирения известного типа, включая, но не ограничиваясь, пептид YY или его аналог, нейропептид Y (NPY) или его аналог, антагонист каннабиноидного рецептора 1, ингибитор липазы, проостровковый пептид человека (HIP), агонист рецептора меланокортина 4, агонист рецептора GLP-1 (включая GLP-1 или аналог GLP-1, эксендин-4 или аналог эксендина-4, любой другой агонист рецептора GLP-1, включая лираглутид (Saxenda™, Victoza™), дулаглутид или албиглутид или двойной агонист глюкагон-GLP-1, например, как описано в WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195), Orlistat™, Sibутрамин™, фентермин, антагонист рецептора 1 меланин-концентрирующего гормона, ССК, амилин, прамлинтид и лептин, а также их аналоги.

Соединение в соответствии с изобретением можно дополнительно применять в комбинации с антигипертензивным средством известного типа, включая, но не ограничиваясь, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, блокатор рецепторов ангиотензина II, диуретическое средство, бета-блокатор и блокатор кальциевых каналов.

Кроме того, соединение в соответствии с изобретением может быть применено в комбинации с антидислипидемическим средством известного типа, включая, но не ограничиваясь этим, статин, фибрат, ниацин, ингибитор PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9) и ингибитор абсорбции холестерина.

Соединение в соответствии с изобретением можно также использовать в комбинации с ингибитором протонного насоса (т.е. фармацевтическим средством, обладающим фармакологической активностью в качестве ингибитора  $H^+/K^+$ -АТФазы) известного типа, включая, но не ограничиваясь этим, средство типа производного бензимидазола или типа производного имидазопиридина, такие как Omeprazole<sup>TM</sup>, Lansoprazole<sup>TM</sup>, Dexlansoprazole<sup>TM</sup>, Esomeprazole<sup>TM</sup>, Pantoprazole<sup>TM</sup>, Rabeprazole<sup>TM</sup>, Zolpidem<sup>TM</sup>, Alpidem<sup>TM</sup>, Saripidem<sup>TM</sup> или Necopidem<sup>TM</sup>.

Кроме того, что касается противовоспалительного лечения, то соединение в соответствии с изобретением может быть полезным, если его вводят в комбинации с противовоспалительным средством известного типа, включая, но не ограничиваясь этим:

стероиды и кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, дексаметазон и гидрокортизон;

нестероидные противовоспалительные вещества (НПВВ), такие как производные пропионовой кислоты (например, алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен); производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацетметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозоя кислота, фентиазак, фуурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, цидометацин и зомепирак); производные фенамовой кислоты (например, флуфенамоя кислота, меклофенамоя кислота, мефенамоя кислота, нифлумоя кислота и толфенамоя кислота); производные бифенилкарбоновых кислот (например, дифлунизал и флуфенизал); оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам); салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин); и пиразолонь (например, апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон);

ингибиторы СОХ II, такие как рофекоксиб и целекоксиб; препараты интерферона бета (например, интерферон бета-1a или интерферон бета-1b);

и некоторые другие соединения, такие как 5-аминосалициловая кислота и пролекарства и их фармацевтически приемлемые соли.

5 Также было продемонстрировано, что метформин обладает противовоспалительными свойствами (см., например, Haffner et al., *Diabetes* 54: 1566-1572 (2005)) и как таковой может быть также пригодным в комбинации с соединениями в соответствии с изобретением.

10 Доза для указанных выше компонентов комбинации обычно составляет 1/5 от самой низкой дозы, обычно рекомендуемой, до 1/1 от обычно рекомендуемой дозы.

Предпочтительно, соединения в соответствии с настоящим изобретением и/или фармацевтические композиции, содержащие соединение в соответствии с настоящим изобретением необязательно в комбинации с одним или несколькими  
15 дополнительными терапевтическими средствами вводят в сочетании с физическими упражнениями и/или диетой.

Следовательно, в другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения в соответствии с изобретением в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, описанными  
20 выше и в дальнейшем для лечения заболеваний или состояний, на которые можно воздействовать или которые опосредованы ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), в частности заболеваний или состояний, как описано выше и в дальнейшем.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения  
25 заболевания или состояния, опосредованного ингибированием грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT) у пациента, который включает стадию введения пациенту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного  
30 или нескольких дополнительных терапевтических средств, описанных выше и в дальнейшем.

Применение соединения в соответствии с изобретением в комбинации с дополнительным терапевтическим средством может происходить одновременно или поочередно.

Соединение в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств оба могут присутствовать вместе в одном препарате, например, в таблетке или капсуле, или отдельно в двух идентичных или разных препаратах, например, в виде так называемого набора частей.

Следовательно, в другом аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, которая включает соединение в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных выше и в дальнейшем, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих более подробных примеров, которые иллюстрируют принципы изобретения в качестве примера.

### **Примеры**

Следующие примеры служат для дополнительного объяснения изобретения, не ограничивая его.

Описанные в дальнейшем соединения были охарактеризованы по их характеристической массе после ионизации в масс-спектрометре и/или по времени их удерживания на аналитической ВЭЖХ.

### **Методы ВЭЖХ:**

Метод 1: Колонка: Waters XBridge C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1200 с DA- и MS-Детектором

Элюент А: Вода (0.1 % NH<sub>4</sub>OH); Элюент В: Ацетонитрил

Градиент:    Время (мин.)        % Элюент В        Поток [мл/мин]    Температура [°C]

25	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
	1.25	100	3.0	60
	1.40	100	3.0	60

Метод 2: Колонка: Waters SunFire, 3 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1200 с DA- и MS-Детектором

Элюент А: Вода (0.1 % трифторукусной кислоты); Элюент В: Ацетонитрил

	Градиент: Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Температура [°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
5	1.25	100	3.0	60
	1.40	100	3.0	60

Метод 3: Колонка: Waters SunFire C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1200 с DA- и MS-Детектором

10 Элюент А: Вода (0.1 % муравьиной кислоты); Элюент В: Ацетонитрил

	Градиент: Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Температура [°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
15	1.25	100	3.0	60
	1.40	100	3.0	60

Метод 4: Колонка: Waters XBridge C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1200 с DA- и MS-Детектором

20 Элюент А: Вода (0.1 % муравьиной кислоты); Элюент В: Ацетонитрил

	Градиент: Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Температура [°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
25	1.25	100	3.0	60
	1.40	100	3.0	60

Метод 5: Колонка: Waters SunFire C18, 3.0 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1100 с DAD; Waters Автодозатором и MS-

30 Детектором

Элюент А: Вода (0.1 % трифторукусной кислоты); Элюент В: Ацетонитрил

	Градиент: Время (мин.)	% Элюент В	Поток [мл/мин]	Температура [°C]
	0.00	2	2.0	60
	1.20	100	2.0	60

1.40 100 2.0 60

Метод 6: Колонка: Waters XBridge C18, 3.0 x 30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Waters Acquity с 3100 МС

5 Элюент А: Вода (0.1 % NH<sub>4</sub>OH); Элюент В: Ацетонитрил

Градиент: Время (мин.)	%	Элюент В	Поток [мл/мин]	Температура [°C]
0.00		5	1.5	60
1.30		99.0	1.5	60
1.50		99.0	1.5	60

10 Метод 7: XBridge C18\_3.0x30 мм, 2.5 мкм

Детектирование: Agilent 1200 с DA- и МС-Детектором

Элюент А: Вода (0.1 % трифторукусной кислоты); Элюент В: Ацетонитрил

Градиент: Время (мин.)	%	Элюент В	Поток [мл/мин]	Температура [°C]
0.00		3	2.2	60
0.20		3	2.2	60
1.20		0	2.2	60
1.25		0	2.2	60
1.40		0	2.2	60

20 Метод 8: Sunfire C18\_3.0 x 30 мм, 3.5 мкм

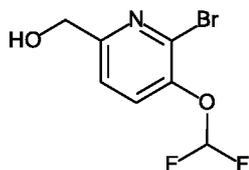
Детектирование: Agilent 1100 с DAD, СТС Автодозатором и Waters МС-Детектором

Элюент А: Вода (0.1 % трифторукусной кислоты); Элюент В: Ацетонитрил

Градиент: Время (мин.)	%	Элюент В	Поток [мл/мин]	Температура [°C]
0.00		2	2.0	60
0.30		2	2.0	60
1.50		100	2.0	60
1.60		100	2.0	60

**Промежуточное соединение 4.1.А**

[6-Бром-5-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанол



К раствору 2-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ола (1.60 г; 7.84 ммоль), 20  
5 мл N,N-диметилформаида и 2 мл воды добавляют карбонат калия (2.71 г; 19.61 ммоль).

Раствор перемешивают в течение нескольких минут, добавляют 2-хлор-2,2-  
дифторацетат натрия (2.99 г; 19.61 ммоль) и раствор перемешивают в течение  
10 ночи при 100°C. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и экстрагируют  
NaHCO<sub>3</sub> (полунасыщенным водным раствором) и соляным раствором, сушат и  
концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 2.2 г (100 % от теоретического)

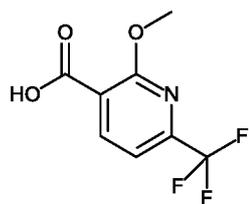
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 254, 256 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 4): Время удержания = 0.750 мин.

15 **Промежуточное соединение 4.2.В**

Стадия А

2-Метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновая кислота



20 2-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновую кислоту (750 мг; 2.99 ммоль) растворяют в 4 мл метанолат натрия (30% в метаноле) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 80°C. Реакционную смесь подкисляют с помощью HCl (4М водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

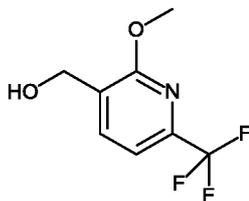
25 Выход: 727 мг (99 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 222 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 4): Время удержания = 0.875 мин.

Стадия В

[2-Метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанол



5 К 2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоте (727 мг; 2.96 ммоль), растворенной в 10 мл тетрагидрофурана, добавляют алюмогидрид лития (2М в тетрагидрофуране) (2.22 мл; 4.44 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят с помощью HCl (4М водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при 10 пониженном давлении.

Выход: 603 мг (98 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 208 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 7): Время удержания = 0.927 мин.

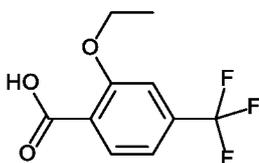
15 Получение по аналогии с промежуточным соединением **4.2.В**, исходя из соответствующей карбоновой кислоты:

Промежуточное соединение	Структура	ВЭЖХ Время удержания	Исходное вещество для стадии В Карбоновая кислота
4.9.В		(Метод 3): 0.774 мин	4-(дифторметил)-бензойная кислота

Промежуточное соединение 4.5.В

Стадия А

2-Этокси-4-(трифторметил)бензойная кислота



К смеси этанола (2.05 г; 44.5 ммоль) и 30 мл N-метилпирролидина добавляют гидрид натрия (55% в минеральном масле) (534 мг; 22.3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляют 2-хлор-4-(трифторметил)бензойную кислоту (1.00 г; 4.45 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь подкисляют с помощью HCl (1M водный раствор) и экстрагируют трижды этилацетатом. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

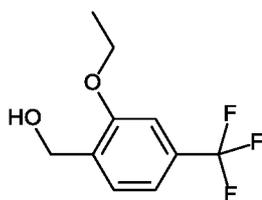
Выход: 1 г (96 % от теоретического)

10 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 233 [M-H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.980 мин.

Стадия В

[2-Этокси-4-(трифторметил)фенил]метанол



15 К 2-этокси-4-(трифторметил)бензойной кислоте (1.00 г; 4.27 ммоль), растворенной в 20 мл тетрагидрофурана, добавляют 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (767 мг; 4.70 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют по каплям борогидрид натрия (404 мг; 10.67 ммоль), растворенный в 5

20 мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют водой, подкисляют с помощью HCl (полунасыщенный водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

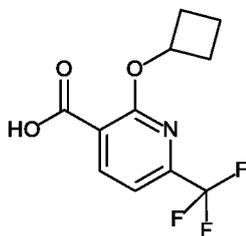
25 Выход: 990 мг (95 % от теоретического)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.008 мин.

### Промежуточное соединение 4.6.В

#### Стадия А

#### 2-Циклобутокси-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновая кислота



- 5 Реакцию осуществляют в атмосфере азота. К раствору циклобутанола (2.11 мл; 26.9 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 5 мл тетрагидрофурана добавляют гидрид натрия (55% в минеральном масле) (1.12 г; 25.6 ммоль) порциями в течение 5 минут. После перемешивания в течение 15 минут при комнатной температуре, реакционную смесь охлаждают до 10°C и к реакционной смеси добавляют 2-хлор-
- 10 6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновую кислоту (1.50 г; 6.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут при 0°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят ледяной водой и перемешивают в течение 10 минут. Отделенный органический слой экстрагируют дважды водой. Водный слой промывают этилацетатом и добавляют 20 г хлорида
- 15 натрия к водному слою. Водный слой подкисляют KHSO<sub>4</sub> и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

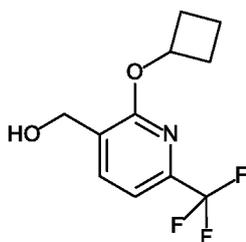
Выход: 1.94 г (100 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 262 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 ВЭЖХ (Метод 4): Время удержания = 1.011 мин.

#### Стадия В

#### [2-Циклобутокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанол



- 25 К раствору 2-циклобутокси-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (1.94 г; 6.31 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана добавляют комплекс боран-

тетрагидрофуран (1М раствор в тетрагидрофуране) (18.9 мл; 18.9 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят с помощью HCl (1М водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 1.65 г (100 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 248 [M+H]<sup>+</sup>

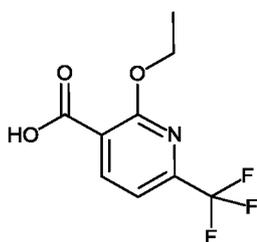
ВЭЖХ (Метод 4): Время удержания = 1.036 мин

### Промежуточное соединение 4.7.В

10

#### Стадия А

#### 2-Этокси-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновая кислота



15

Смесь 2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг; 2.22 ммоль) и этанолат натрия (7.54 мг; 11.1 ммоль) в 10 мл этанола перемешивают в течение 3 часов при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь гасят с помощью HCl (1М водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 523 мг (100 % от теоретического)

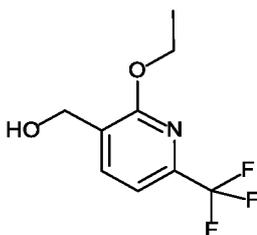
20

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 236 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.013 мин

#### Стадия В

#### [2-Этокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанол



К раствору 2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (919 мг; 3.91 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана добавляют комплекс боран-тетрагидрофуран (1М раствор в тетрагидрофуране) (11.72 мл; 11.72 ммоль) и реакцию смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре.

- 5 Реакционную смесь гасят с помощью HCl (1М водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 873 мг (100 % от теоретического)

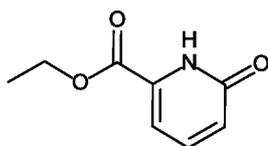
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 222 [M+H]<sup>+</sup>

- 10 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.006 мин

### Промежуточное соединение 4.8.C

#### Стадия А

#### Этил 6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилат



- 15 К суспензии 6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (400 мг; 2.88 ммоль) в 10 мл этанола добавляют тионилхлорид (315 мкл; 4.31 ммоль) и реакцию смесь перемешивают в течение 90 минут при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении.

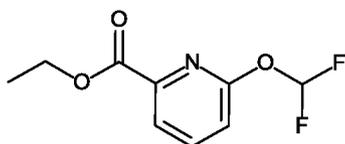
Выход: 480 мг (100 % от теоретического)

- 20 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 168 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.663 мин.

#### Стадия В

#### Этил 6-(дифторметокси)пиридин-2-карбоксилат



- 25 К раствору этил 6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (240 мг; 1.44 ммоль) в 15 мл ацетонитрила добавляют гидрид натрия (55% в минеральном масле) (170 мг; 3.88 ммоль) и реакцию смесь перемешивают в течение нескольких минут. Добавляют 2,2-дифтор-2-сульфоуксусную кислоту (252 мкл; 2.44 ммоль) и реакцию смесь перемешивают в течение 30 минут при

комнатной температуре. Реакционную смесь гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат и концентрируют при пониженном давлении.

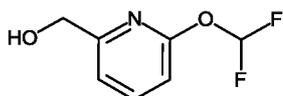
Выход: 260 мг (83 % от теоретического)

5 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 218 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.974 мин.

Стадия С

[6-(Дифторметокси)пиридин-2-ил]метанол



10 К раствору этил 6-(дифторметокси)пиридин-2-карбоксилата (260 мг; 1.20 ммоль) в 5 мл тетрагидрофурана добавляют комплекс боран-тетрагидрофуран (1М раствор в тетрагидрофуране) (3.60 мл; 3.59 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят с помощью HCl (1М водный раствор) и экстрагируют дважды

15 дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 210 мг (100 % от теоретического)

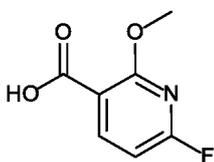
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 176 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 4): Время удержания = 0.715 мин

20 **Промежуточное соединение 4.10.В**

Стадия А

6-Фтор-2-метоксипиридин-3-карбоновая кислота



25 Реакцию осуществляют в атмосфере азота. К смеси метанола (1.53 мл; 38.21 ммоль), 50 мл дихлорметана и 10 мл тетрагидрофурана добавляют гидрид натрия (55% в минеральном масле) (1.58 мг; 36.28 ммоль) порциями и реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждают до 10°C и добавляют 2,6-дифторпиридин-3-карбоновую кислоту (1.50 г; 8.96 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение

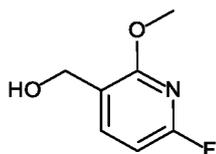
ночи. Реакционную смесь подкисляют с помощью HCl (4М водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 2.04 г (100 % от теоретического)

5 ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.769 мин

Стадия В

(6-Фтор-2-метоксипиридин-3-ил)метанол



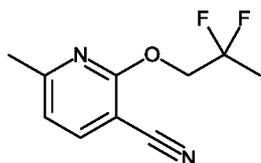
10 К 6-фтор-2-метоксипиридин-3-карбоновой кислоте (1.00 г; 4.38 ммоль) в 20 мл тетрагидрофурана добавляют алюмогидрид лития (2 М в тетрагидрофуране) (3.28 мл; 6.57 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят с помощью HCl (4М водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

15 Выход: 849 мг (99 % от теоретического)

ВЭЖХ (Метод 7): Время удержания = 0.717 мин.

Промежуточное соединение 7.4.А

2-(2,2-Дифторпропокси)-6-метилпиридин-3-карбонитрил



20 2-Хлор-6-метилпиридин-3-карбонитрил (600 мг; 3.93 ммоль) в 10 мл N,N-диметилформаида охлаждают до 0°C и к реакционной смеси добавляют гидрид натрия (55% в минеральном масле) (429 мг; 9.83 ммоль). После перемешивания в течение нескольких минут, добавляют 2,2-дифторпропан-1-ол (453 мг; 4.72 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 50°C.

25 Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота)

Выход: 355 мг (43 % от теоретического)

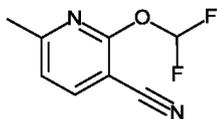
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 213 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.020 мин.

### Промежуточное соединение 7.11.А

Стадия А

#### 5 2-(Дифторметокси)-6-метилпиридин-3-карбонитрил



К 2-гидрокси-6-метилпиридин-3-карбонитрилу (1.00 г; 7.46 ммоль) в 30 мл ацетонитриле добавляют гидрид натрия (55% в минеральном масле) (878 мг; 20.1 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение нескольких минут при 10 комнатной температуре. Добавляют 2,2-дифтор-2-сульфоуксусную кислоту (1.31 мл; 12.7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии- 15 ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 654 мг (48 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 185 [M+H]<sup>+</sup>

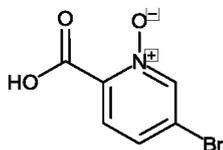
ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.899 мин.

**Получение конечных соединений:**

#### 20 Методика 1

Стадия А

#### 5-Бром-2-карбоксопиридин-1-ий-1-олат



5-Бромпиридин-2-карбоновую кислоту (40.0 г; 0.20 моль) в 750 мл 25 ацетонитрила охлаждают до 0°C и добавляют аддукт перекиси водорода и мочевины (39.1 г; 0.42 моль) и реакционную смесь перемешивают в течение 20 минут при 0°C. Добавляют порциями ангидрид трифторукусной кислоты (67.1 мл; 0.88 моль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят с помощью NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный водный

раствор) и экстрагируют трижды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подщелачивают с помощью NaOH (1М водный раствор) и экстрагируют дихлорметаном. Водный слой подкисляют с помощью HCl (1М водный раствор), осадок отфильтровывают и сушат.

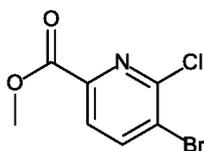
Выход: 36.5 г (85 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 218/220 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.569 мин.

#### Стадия В

#### 10 Метил 5-бром-6-хлорпиридин-2-карбоксилат



Смесь 5-бром-2-карбоксопиридин-1-ий-1-олата (7.00 г; 25.7 ммоль) в 5 мл оксихлорида фосфора перемешивают в течение 1 часа при 100°C. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят метанолом. Добавляют NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный водный раствор) и реакционную смесь экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Элюент: дихлорметан /метанол 0% → 25%).

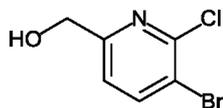
Выход: 2.13 г (33 % от теоретического)

20 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 250, 252, 254 [M+H]<sup>+</sup> (Br/Cl)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.927 мин.

#### Стадия С

#### (5-Бром-6-хлорпиридин-2-ил)метанол



25 Метил 5-бром-6-хлорпиридин-2-карбоксилат (1.06 г; 4.23 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана охлаждают до 0°C и добавляют по каплям борогидрид лития (2 М в тетрагидрофуране) (3.17 мл; 6.35 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут при 0°C, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасят с помощью HCl (1М водный раствор)

и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

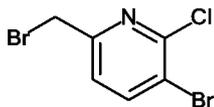
Выход: 930 мг (99 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 222/224/226 [M+H]<sup>+</sup> (Br/Cl)

5 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.808 мин.

Стадия D

3-Бром-6-(бромметил)-2-хлорпиридин



10 К раствору (5-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метанола (930 мг; 4.18 ммоль) в 30 мл дихлорметана добавляют по каплям трибромид фосфора (238 мкл; 2.53 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 15 минут при 0°C, реакционную смесь гасят охлажденным NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

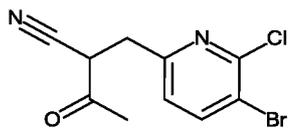
15 Выход: 980 мг (82 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 284/286/290 [M+H]<sup>+</sup> (2Br/Cl)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.053 мин.

Стадия E

2-[(5-Бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксобутаннитрил



20 Раствор натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 469 мг; 4.05 ммоль) в 5 мл N,N-диметилформамида и 75 мкл воды охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 3-бром-6-(бромметил)-2-хлорпиридин (850 мг; 2.98 ммоль) в 2.5 мл N,N-диметилформамида. После перемешивания в течение 3 часов при комнатной

25 температуре, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта, который используют непосредственно на следующей стадии.

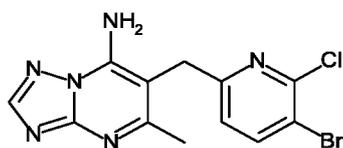
Выход: 390 мг (46 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 287/289/291 [M+H]<sup>+</sup> (Br/Cl)

30 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.961 мин.

Стадия F

6-[(5-Бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



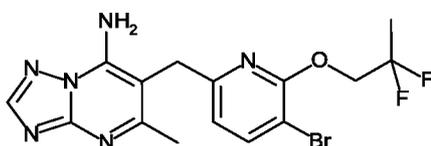
5 Смесь 2-[(5-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил]-3-оксобутаннитрила (390 мг; 1.36 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амин (114 мг; 1.36 ммоль) и пивалиновой кислоты (800 мг; 7.89 ммоль) перемешивают при 120°C в течение нескольких часов до тех пор, пока ВЭЖХ не покажет полное превращение. Реакционную смесь гасят метанолом, осадок отфильтровывают и промывают метанолом.

10 Выход: 260 мг (54 % от теоретического)  
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 353/355/357 [M+H]<sup>+</sup> (Br/Cl)  
ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.835 мин.

Стадия G

**Пример 1.1**

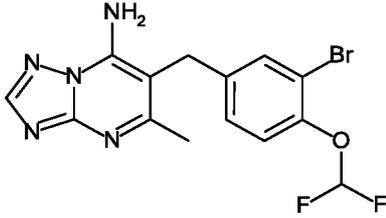
15 6-{[5-Бром-6-(2,2-дифторпропокси)пиридин-2-ил]метил}-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



20 К 2,2-дифторпропан-1-олу (20.4 мг; 0.212 ммоль) в 1.5 мл диметилсульфоксида добавляют гидроксид калия (19.8 мг; 0.354 ммоль) и смесь перемешивают в течение нескольких минут при комнатной температуре. Добавляют 6-[(5-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (50.0 мг; 0.141 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 120°C. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: 25 гидроксид аммония).

Выход: 20 мг (34 % от теоретического)  
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 413/415 [M+H]<sup>+</sup> (Br)  
ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.911 мин.

По аналогии с Примером 1.1 стадии А - стадии F, следующие примеры получают с использованием [3-бром-4-(дифторметокси)фенил]метанола в качестве исходного вещества для стадии D и 2-бром-4-(бромметил)-1-(дифторметокси)бензола в качестве исходного вещества для стадии E:

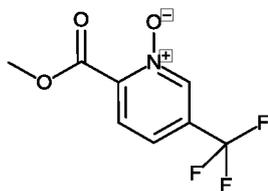
Пример		Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания
1.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 384 [M] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.858 мин

5

## Методика 2

### Стадия А

#### 2-(Метоксикарбонил)-5-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-олат



10 Метил 5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат (15.0 г; 73.1 ммоль) в 200 мл ацетонитрила охлаждают до 0°C и к реакционной смеси добавляют аддукт перекиси водорода и мочевины (14.4 г; 0.15 моль). После перемешивания в течение 20 минут добавляют ангидрид трифторукусной кислоты (11.2 мл; 0.15 моль) и реакционную смесь перемешивают в течение нескольких минут при

15 комнатной температуре. Реакционную смесь гасят NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный водный раствор) и экстрагируют трижды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток далее используют в виде сырого продукта.

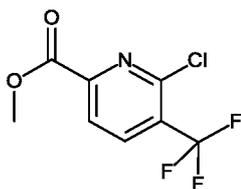
Выход: 19.5 г (97 % от теоретического)

20 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 222 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.700 мин.

Стадия В

Метил 6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



5 Смесь 2-(метоксикарбонил)-5-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-олата (10.0 г; 36.2 ммоль) в 10 мл оксихлорида фосфора перемешивают в течение 2 дней при 60°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C и гасят метанолом. Добавляют NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный водный раствор) и реакцию экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Элюент: 10 дихлорметан / этилацетат 0 -> 10%).

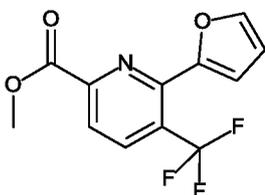
Выход: 3.1 г (36 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 240/242 [M+H]<sup>+</sup> (Cl)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.993 мин.

Стадия С

15 Метил 6-(фуран-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



20 Смесь метил 6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (200 мг; 0.83 ммоль), (фуран-2-ил)бороновой кислоты (158 мг; 1.42 ммоль), карбоната калия (2М водный раствор) (793 мкл; 1.58 ммоль) в 4 мл диоксана перемешивают в атмосфере аргона. Добавляют дихлорид [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)-ферроцен]палладия (II) (163 мг; 0.250 ммоль) и реакцию перемешивают при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасят метанолом и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

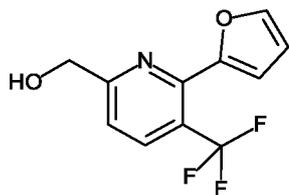
25 Выход: 165 мг (73 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 272 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 1.038 мин.

Стадия D

[6-(Фуран-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанол



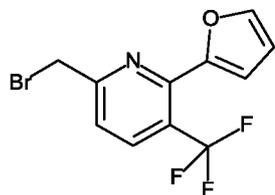
5 Смесь метил 6-(фуран-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (165 мг; 0.61 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана охлаждают до 0°C и добавляют по каплям алюмогидрид лития (2 М в тетрагидрофуране) (0.31 мл; 0.61 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут при 0°C, реакцию гасят NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 148 мг (100 % от теоретического)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.913 мин.

Стадия E

6-(Бромметил)-2-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин



15 К раствору [6-(фуран-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанола (148 мг; 0.61 ммоль) в 10 мл дихлорметана добавляют по каплям трибромид фосфора (34.3 мкл; 0.37 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 15 минут при 0°C, реакцию гасят охлажденным NaHCO<sub>3</sub> (полунасыщенный водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

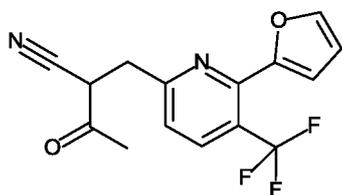
Выход: 186 мг (100 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 306/308 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

25 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.109 мин.

Стадия F

2-{{6-(Фуран-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-3-оксобутаннитрил



- 5 Раствор натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 127 мг; 1.22 ммоль) в 4 мл N,N-диметилформамида и 100 мкл воды охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 6-(бромметил)-2-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин (186 мг; 0.61 ммоль) в 2 мл N,N-диметилформамида. После перемешивания в течение 4 часов, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта, который непосредственно используют на следующей стадии.

Выход: 187 мг (100 % от теоретического)

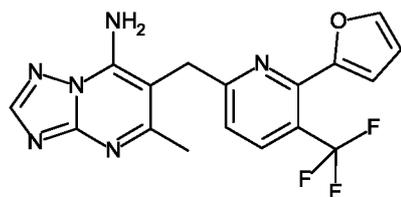
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 309 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.650 мин.

Стадия G

15 **Пример 2.1**

6-{{6-(Фуран-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7-амин



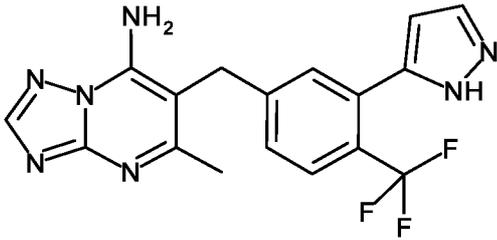
- 20 Смесь 2-{{6-(фуран-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-3-оксобутаннитрила (187 мг; 0.61 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амин (76.5 мг; 0.91 ммоль) и пивалиновой кислоты (400 мг; 3.96 ммоль) перемешивают при 120°C в течение нескольких часов. Реакционную смесь гасят метанолом и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

- 25 Выход: 16 мг (5 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.907 мин.

По аналогии с Примером 2.1, следующие примеры получают с использованием [[3-бром-4-(трифторметил)фенила в качестве исходного вещества для стадии С и заменяя трибромида фосфора тионилем для стадии Е:

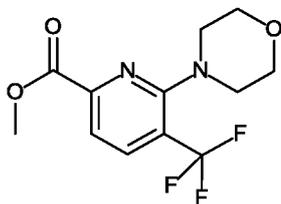
Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания
2.2		(ESI): $m/z = 384 [M+H]^+$	(Метод 1): 0.858 мин

5

### Методика 3

#### Стадия А

#### Метил 6-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат



10 Смесь метил 6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (см. методика 2, стадия В) (200 мг; 0.83 ммоль), морфолина (73 мкл; 0.83 ммоль); N,N-диизопропилэтиламина (159 мкл; 0.92 ммоль) и 3 мл диметилсульфоксида перемешивают в течение 1 часа при 120°C. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

15

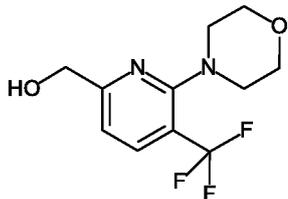
Выход: 110 мг (45 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 291 [M+H]^+$

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.021 мин.

Стадия В

[6-(Морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанол



К метил 6-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилату (110  
5 мг; 0.38 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана добавляют по каплям раствор  
алюмогидрида лития (2М в тетрагидрофуране) (0.189 мл; 0.38 ммоль) при 0°C и  
реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут. Реакционную смесь гасят  
NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном.  
Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном  
10 давлении.

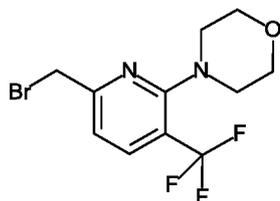
Выход: 99 мг (100 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 263 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.912 мин.

Стадия С

15 4-[6-(Бромметил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил]морфолин



К раствору [6-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанола (99  
мг; 0.38 ммоль) в 10 мл дихлорметана добавляют по каплям трибромид фосфора  
(21 мкл: 0.23 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивают в течение 15  
20 минут. После перемешивания в течение 4 часов при комнатной температуре,  
реакционную смесь гасят охлажденным NaHCO<sub>3</sub> (полунасыщенный водный  
раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические  
слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

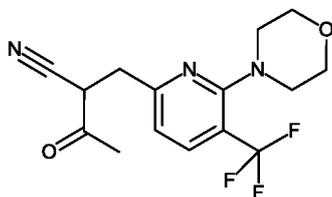
Выход: 122 мг (99 % от теоретического)

25 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 325/327 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.131 мин.

Стадия D

2-{{6-(Морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-3-оксобутаннитрил



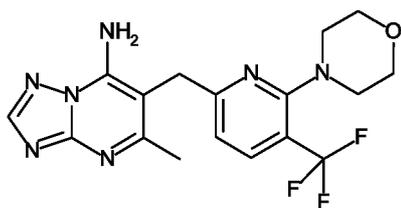
- 5 Раствор натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 78.8 мг; 0.75 ммоль) в 4 мл N,N-диметилформамида и 100 мкл воды охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 4-[6-(бромметил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил]морфолин (122 мг; 0.38 ммоль) в 2 мл N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов при 0°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта, который непосредственно используют на следующей стадии.

Выход: 122 мг (99 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 328 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.994 мин.

- 15 Стадия E  
**Пример 3.1**  
5-Метил-6-{{6-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7-амин



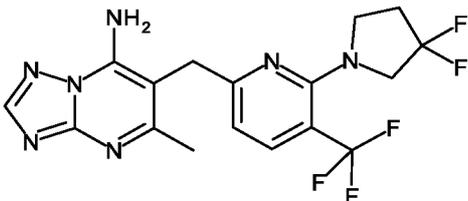
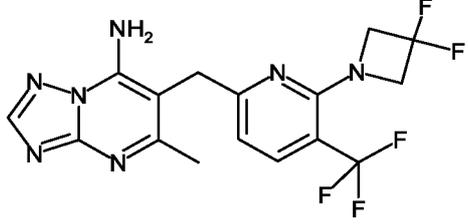
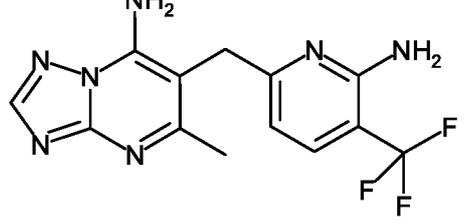
- 20 Смесь 2-{{6-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-3-оксобутаннитрила (122 мг; 0.37 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амин (31.3 мг; 0.37 ммоль) и пивалиновой кислоты (400 мг; 3.96 ммоль) перемешивают при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

- 25 Выход: 20 мг (11 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 394 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.890 мин.

По аналогии с Примером 3.1, следующие примеры получают с использованием метил 6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата и соответствующих аминов:

Пример		Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания
3.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 414 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 3): 0.965 мин
3.3		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 400 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 3): 0.961 мин
3.4		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 324 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 3): 0.740 мин

5

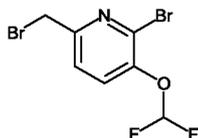
Для Примера 3.4 (2,4-диметоксифенил)метанамином использовали в качестве амина

#### **Методика 4**

#### **Стадия А**

10

#### **2-Бром-6-(бромметил)-3-(дифторметокси)пиридин**



15

К раствору [6-бром-5-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанола (2.00 г; 7.09 ммоль) (Промежуточное соединение 4.1.А) в 20 мл дихлорметана добавляют по каплям трибромид фосфора (0.400 мл; 4.25 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут. Реакционную смесь гасят охлажденным

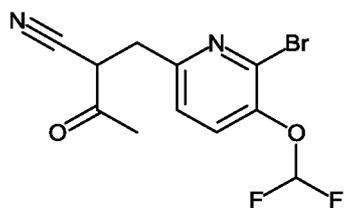
NaHCO<sub>3</sub> (полунасыщенный водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 2.25 г (100 % от теоретического)

5 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 316 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия В

2-{[6-Бром-5-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метил}-3-оксобутаннитрил



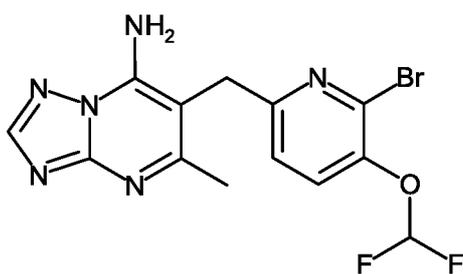
10 Раствор натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 2.98 г; 25.4 ммоль) в 30 мл N,N-диметилформаида и 500 мкл воды охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 2-бром-6-(бромметил)-3-(дифторметокси)пиридин (2.25 г; 7.10 ммоль) в 5 мл N,N-диметилформаида и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

15 Выход: 0.980 мг (43 % от теоретического)

Стадия С

**Пример 4.1**

6-{[6-Бром-5-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метил}-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



20 Смесь 2-{[6-бром-5-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метил}-3-оксобутаннитрила (980 мг; 3.07 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амин (387 мг; 4.61 ммоль) и пивалиновой кислоты (1.5 г; 14.74 ммоль) перемешивают при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасят метанолом, осадок отфильтровывают и  
25 промывают метанолом. Осадок суспендируют в ацетонитриле, метаноле, воде,

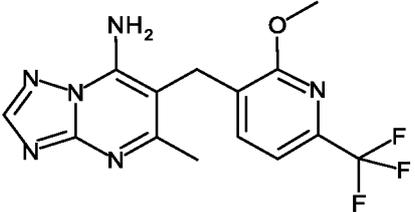
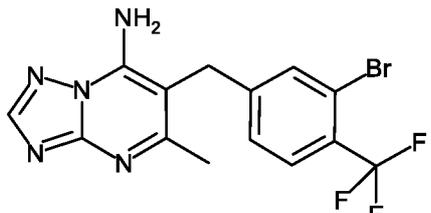
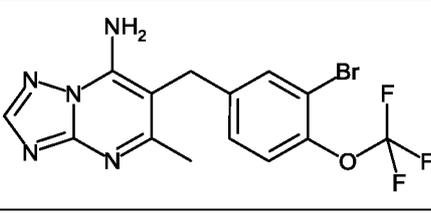
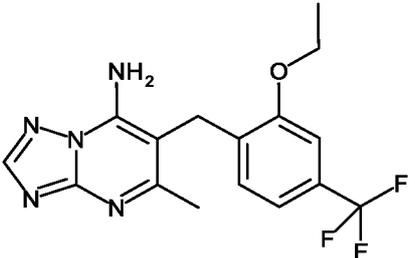
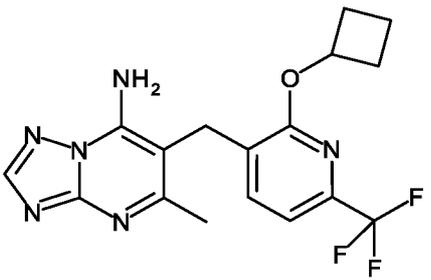
N,N-диметилформамиде и трифторукусной кислоте. Осадок отфильтровывают и сушат.

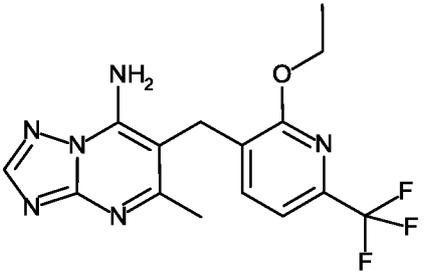
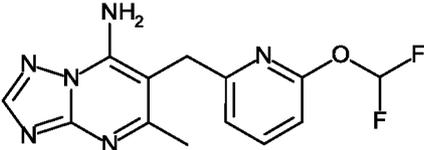
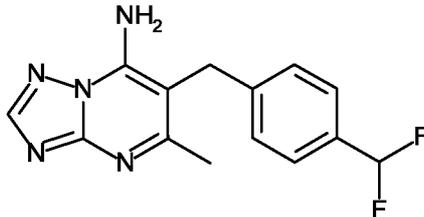
Выход: 703 мг (59 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 385, 387 [M+H]<sup>+</sup>(Br)

5 ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.744 мин.

Следующие примеры получают по аналогии с Методикой 4, исходя из соответствующего спирта

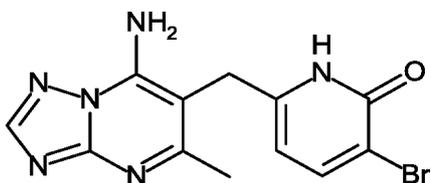
Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания	Исходное вещество для Стадии А
4.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 339 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 7): 0.869 мин	[2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанол <b>(Промежуточное соединение 4.2.В)</b>
4.3		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 386/388 [M+H] <sup>+</sup> (Br)	(Метод 3): 0.923 мин	[3-бром-4-(трифторметил)фенил]метанол
4.4		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 402/404 [M+H] <sup>+</sup> (Br)	(Метод 3): 0.954 мин	[3-бром-4-(трифторметокси)фенил]метанол
4.5		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 352 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 3): 0.934 мин	[2-этокси-4-(трифторметил)фенил]метанол <b>(Промежуточное соединение 4.5.В)</b>
4.6		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 379 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 4): 0.999 мин	[2-циклобутокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанол <b>(Промежуточное соединение 4.6.В)</b>

4.7		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 353 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 3): 0.953 мин	[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанол (Промежуточное соединение 4.7.В)
4.8		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 307 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.79 мин	[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанол (Промежуточное соединение 4.8.С)
4.9		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 290 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.787 мин	[4-(дифторметил)фенил]метанол (Промежуточное соединение 4.9.В)

## Методика 5

### Стадия А

5 6-((7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-3-бром-1,2-дигидропиридин-2-он



10 К 6-[(5-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амину (450 мг; 1.27 ммоль) (см. методика 1, стадия F) добавляют КОН (10М водный раствор) (2.0 мл; 20 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение нескольких часов при 120°C. Реакционную смесь подкисляют с помощью HCl (4М водный раствор) и экстрагируют дихлорметаном. Водный слой концентрируют при пониженном давлении.

Выход: 400 мг (94 % от теоретического)

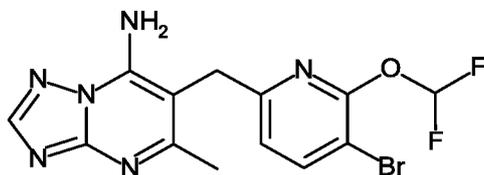
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 335/337 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

15 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.553 мин.

Стадия В

**Пример 5.1**

6-([5-Бром-6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



5

6-({7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил} метил)-3-бром-1,2-дигидропиридин-2-он (74 мг; 0.22 ммоль) суспендируют в 7 мл ацетонитрила и добавляют гидрид натрия (26 мг; 0.59 ммоль). После перемешивания в течение нескольких минут при комнатной температуре добавляют 2,2-дифтор-2-сульфоуксусную кислоту (39 мкл; 0.38 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут. 2,2-Дифтор-2-сульфоуксусную кислоту (39 мкл; 0.38 ммоль) добавляют дважды и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до полного превращения. Реакционную смесь гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

10

15

Выход: 24 мг (28 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 385/387 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

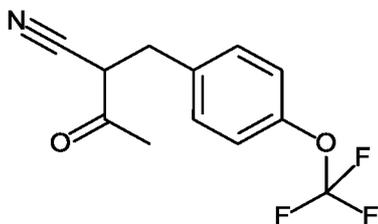
ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.851 мин.

20

**Методика 6**

Стадия А

3-оксо-2-([4-(трифторметокси)фенил]метил)бутаннитрил



25

Раствор натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 500 мг; 4.76 ммоль) в 12 мл N,N-диметилформамида и 200 мкл воды охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол (0.506 мл; 3.17 ммоль) в N,N-

диметилформамиде и реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. Остаток очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

Выход: 135 мг (17 % от теоретического)

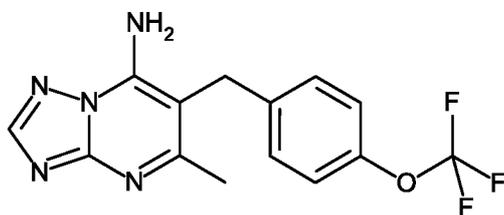
5 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 258 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.025 мин.

Стадия В

### **Пример 6.1**

10 5-метил-6-{{4-(трифторметокси)фенил}метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-  
а]пиримидин-7-амин



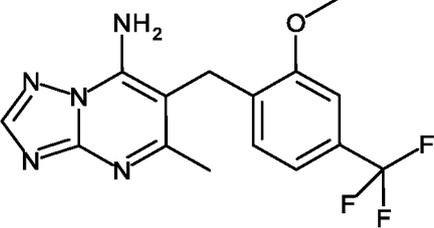
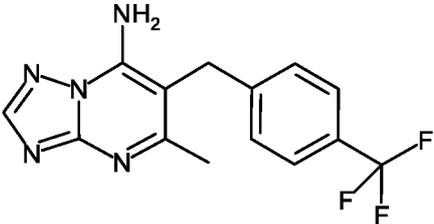
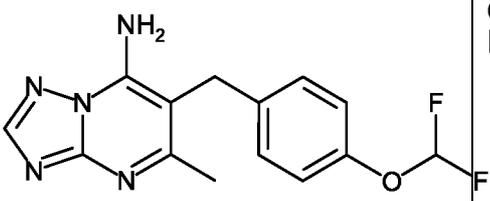
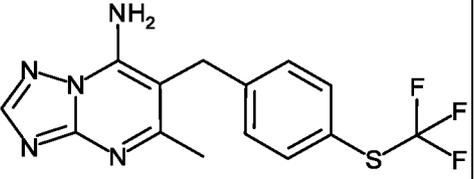
15 Смесь 3-оксо-2-{{4-(трифторметокси)фенил}метил}бутаннитрила (85 мг; 1.01 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амин (130 мг; 0.51 ммоль) и пивалиновой кислоты (206 мг; 2.02 ммоль) перемешивают при 140°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасят смесью метанол/ацетонитрил и осадок отфильтровывают, промывают ацетонитрилом и сушат.

Выход: 100 мг (61 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 324 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.831 мин.

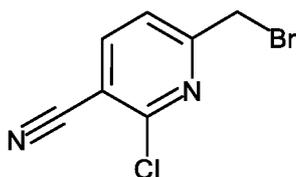
20 Следующие примеры получают по аналогии с Примером 6.1, исходя из натриевой соли цианоацетона и соответствующего бромида

Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания	Исходное вещество для Стадии А
6.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 338 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 3): 0.888 мин	1-(бром-метил)-2-метокси-4-(трифтор-метил) бензол
6.3		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 308 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 2): 0.819 мин	1-(бром-метил)-4-(трифтор-метил) бензол
6.4		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 306 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.797 мин	1-(бром-метил)-4-(дифтор-метокси) бензол
6.5		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 340 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 7): 0.882 мин	1-(хлор-метил)-4-[(трифтор-метил)сульфанил] бензол

## Методика 7

### Стадия А

#### 6-(Бромметил)-2-хлорпиридин-3-карбонитрил



Смесь 2-хлор-6-метилпиридин-3-карбонитрила (5.00 г; 31.8 ммоль), 1-бромпирролидин-2,5-диона (9.05 г; 50.9 ммоль), азобисизобутиронитрила (1.56 г; 9.54 ммоль) в 60 мл дихлорметана перемешивают в течение 15 минут при 110°C в микроволновой печи. Добавляют 1-бромпирролидин-2,5-дион (500 мг; 2.81 ммоль) и азобисизобутиронитрил (100 мг; 0.61 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при 110°C. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Элюент: циклогексен /этилацетат 0 -> 20%).

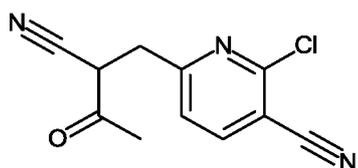
Выход: 1.69 г (23 % от теоретического)

10 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 231/233/235 [M+H]<sup>+</sup> (Br/Cl)

ВЭЖХ (Метод 4): Время удержания = 0.848 мин.

#### Стадия В

#### 6-(2-Ацетил-2-цианоэтил)-2-хлорпиридин-3-карбонитрил



15 Раствор натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 1.01 г; 9.66 ммоль) в 8 мл N,N-диметилформамида и 240 мкл воды охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 6-(бромметил)-2-хлорпиридин-3-карбонитрил (1.49 г; 6.44 ммоль) в 8 мл N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта, который непосредственно используют на следующей стадии.

20

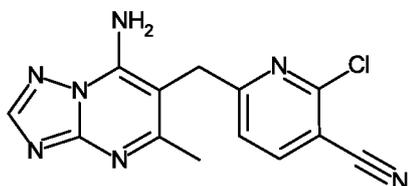
Выход: 1.5 г (100 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 232/234 [M+H]<sup>+</sup> (Cl)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.877 мин.

Стадия С

6-({7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-2-хлорпиридин-3-карбонитрил

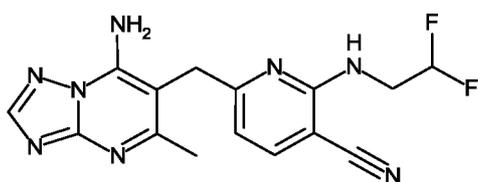


- 5 Смесь 6-(2-ацетил-2-цианоэтил)-2-хлорпиридин-3-карбонитрила (1.50 г; 6.42 ммоль), 1Н-1,2,4-триазол-3-амина (648 мг; 7.70 ммоль) и пивалиновой кислоты (1.30 г; 12.84 ммоль) перемешивают при 120°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасят метанолом и осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат.
- 10 Выход: 280 мг (15 % от теоретического)  
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 300/302 [M+H]<sup>+</sup> (Cl)  
ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.715 мин.

Стадия D

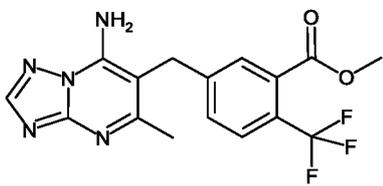
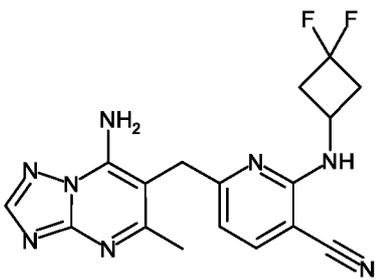
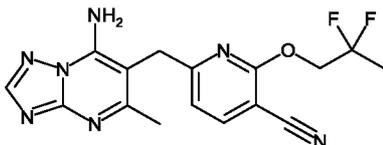
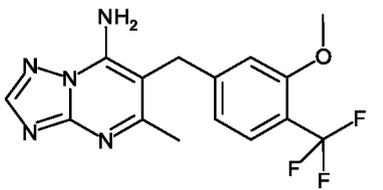
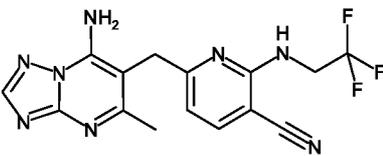
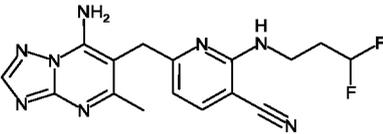
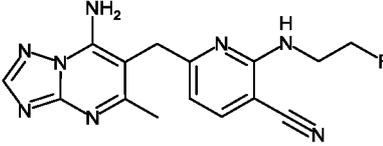
**Пример 7.1**

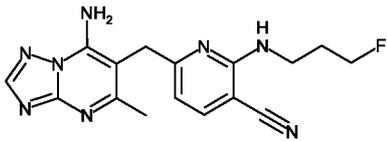
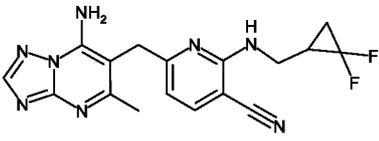
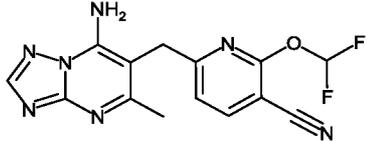
- 15 6-({7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-2-[(2,2-дифторэтил)амино]пиридин-3-карбонитрил



- 20 Смесь 6-({7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-2-хлорпиридин-3-карбонитрила (35 мг; 0.12 ммоль), 2,2-дифторэтан-1-амина (142 мг; 1.75 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (202 мкл; 1.17 ммоль), фторида калия (34 мг; 0.58 ммоль) в 3 мл 1-метилпиперазина перемешивают в течение 1 часа при 150°C. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).
- Выход: 13 мг (32 % от теоретического)
- 25 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 345 [M+H]<sup>+</sup>  
ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.731 мин.

Следующие примеры получают по аналогии с Примером 7.1:

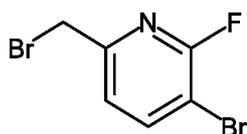
Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания	Исходное вещество Стадия А	Исходное вещество Стадия D
7.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 366 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 1.080 мин	метил 5-метил-2-(трифторметил)-бензоат	Нет Стадии D
7.3		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 371 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.832 мин	2-хлор-6-метил-пиридин-3-карбонитрил	3,3-дифторциклобутан-1-амин гидрохлорид
7.4		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 360 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.814 мин	2-(2,2-дифторпропокси)-6-метил-пиридин-3-карбонитрил (Промежуточное соединение 7.4.A)	Нет Стадии D
7.5		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 338 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 3): 0.881 мин	4-(бромметил)-2-метокси-1-(три-фторметил) бензол	Нет Стадии D
7.6		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 363 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.761 мин	2-хлор-6-метил-пиридин-3-карбонитрил	2,2,2-трифторэтан-1-амин
7.7		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 359 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.784 мин	2-хлор-6-метил-пиридин-3-карбонитрил	3,3-дифторпропан-1-амин гидрохлорид
7.8		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 327 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.723 мин	2-хлор-6-метил-пиридин-3-карбонитрил	2-фторэтан-1-амин гидрохлорид

7.9		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 341 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.758 мин	2-хлор-6-метил-пиридин-3-карбонитрил	3-фторпропан-1-амин гидрохлорид
7.10		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 371 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.807 мин	2-хлор-6-метил-пиридин-3-карбонитрил	(2,2-дифторциклопропил)метанамин гидрохлорид
7.11		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 330 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.759 мин	2-(дифторметокси)-6-метил-пиридин-3-карбонитрил <b>(Промежуточное соединение 7.1 1.A)</b>	Нет Стадии D

## Методика 8

### Стадия А

#### 3-Бром-6-(бромметил)-2-фторпиридин



5

Смесь 3-бром-2-фтор-6-метилпиридина (2.50 г; 12.8 ммоль), 1-бромпирролидин-2,5-диона (2.73 г; 15.3 ммоль), азобисизобутиронитрила (419 мг; 2.55 ммоль) в 25 мл дихлорметана перемешивают в течение 15 минут при 110°C в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Элюент: циклогексен /этилацетат 0 -> 20%).

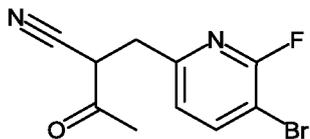
10

Выход: 2.9 г (59 % от теоретического)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.006 мин.

Стадия В

2-[(5-Бром-6-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксобутаннитрил



5 Раствор натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 1.20 г; 11.46 ммоль) в 6 мл N,N-диметилформамида и 180 мкл воды охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 3-бром-6-(бромметил)-2-фторпиридина (2.74 г; 7.64 ммоль) в 6 мл N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

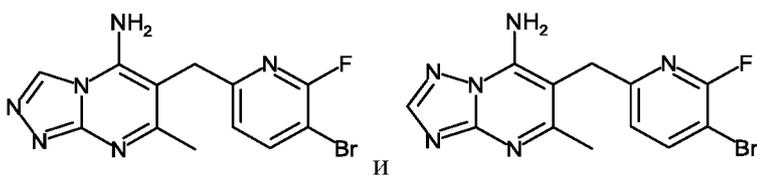
Выход: 880 мг (42 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 271/273 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.928 мин.

Стадия С

15 6-[(5-Бром-6-фтор-пиридин-2-ил)метил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-амин и 6-(5-Бром-6-фтор-пиридин-2-илметил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



20 Смесь 2-[(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксобутаннитрила (880 мг; 3.25 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амин (327 мг; 3.90 ммоль) и пивалиновой кислоты (1.00 г; 9.75 ммоль) перемешивают при 120°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасят метанолом, осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат с выходом 6-(5-бром-6-фтор-пиридин-2-илметил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин. Фильтрат концентрируют при 25 пониженном давлении и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (модификатор: трифторукусная кислота) с выходом 6-[(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)метил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-амин.

6-(5-Бром-6-фтор-пиридин-2-илметил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-иламин

Выход: 416 мг (38 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 337/339 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

5 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.777 мин.

6-[(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)метил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-амин

Выход: 300 мг (27 % от теоретического)

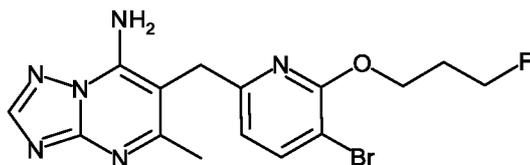
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 337/339 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

10 ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.702 мин.

Стадия D

### Пример 8.1

6-[(5-Бром-6-(3-фторпропокси)пиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



15 Смесь 6-[(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)метил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-амина (50.0 мг; 0.15 ммоль), 3-фторпропан-1-ола (111 мкл; 1.48 ммоль), карбоната цезия (120 мг; 0.37 ммоль) в 2.5 мл диоксана перемешивают при 120°C в течение нескольких часов. Реакционную смесь гасят метанолом,

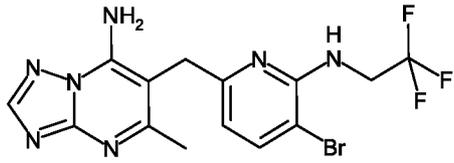
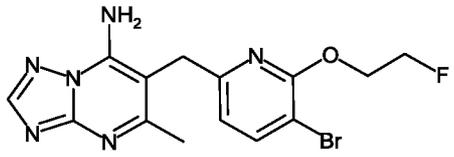
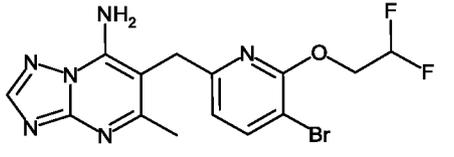
20 фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 11 мг (19 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 395/397 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.884 мин.

Следующие примеры получают по аналогии с Методикой 8 исходя из 6-[(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)метил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-5-амина

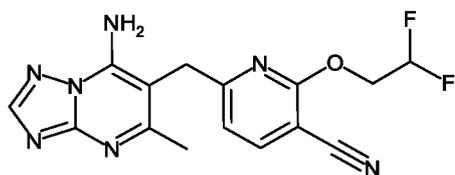
Пример		Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания	Исходное вещество Стадия D
8.2		(ESI): m/z = 414/416 [M-H] <sup>-</sup> (Br)	(Метод 1): 0.866 мин	2,2,2-трифторэтан-1-амин
8.3		(ESI): m/z = 379/381 [M-H] <sup>-</sup> (Br)	(Метод 1): 0.847 мин	2-фторэтан-1-ол
8.4		(ESI): m/z = 397/399 [M-H] <sup>-</sup> (Br)	(Метод 1): 0.860 мин	2,2-дифторэтан-1-ол

## 5 Методика 9

### Стадия А

#### Пример 9.1

6-((7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-2-(2,2-дифторэтокси)пиридин-3-карбонитрил



10

Смесь 6-((7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-2-хлорпиридин-3-карбонитрила (67 мг; 0.22 ммоль) (см. методика 7, стадия С), 2,2-дифторэтан-1-ола (183 мг; 2.24 ммоль), карбоната цезия (182 мг; 0.56 ммоль) в 3 мл диоксана перемешивают в течение 1 часа при 100°C. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой

15 хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

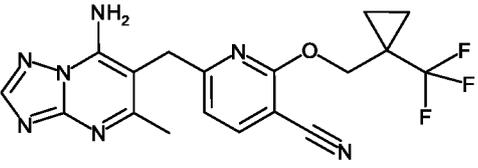
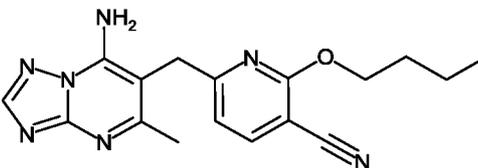
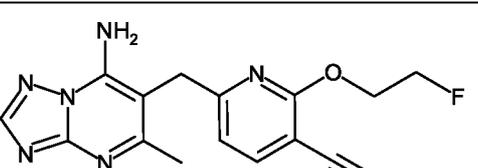
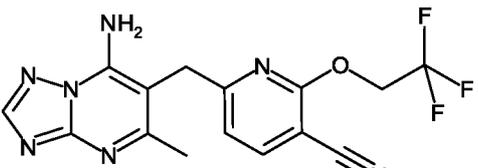
Выход: 40 мг (52 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 346 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.760 мин.

Следующие примеры получают по аналогии с Методикой 9, исходя из 6-({7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-2-хлорпиридин-3-карбонитрила

5

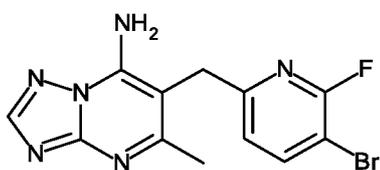
Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания	Исходное вещество Стадия D
9.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 404 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.866 мин	[1-(трифторметил)циклопропил]метанол
9.3		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 342 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.766 мин	3-фторпропан-1-ол
9.4		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 328 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.735 мин	2-фторэтан-1-ол
9.5		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 364 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.806 мин	2,2,2-трифторэтан-1-ол

### Методика 10

#### Стадия А

6-[(5-Бром-6-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-

10 а]пиримидин-7-амин



Смесь 2-[(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)метил]-3-оксобутаннитрила (840 г; 3.10 ммоль) (см. методика 8, стадия В), 1Н-1,2,4-триазол-3-амин (312.6 мг; 3.72 ммоль) и пивалиновой кислоты (1 г; 9.92 ммоль) перемешивают при 120°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасят метанолом и осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат.

Выход: 481 мг (46 % от теоретического)

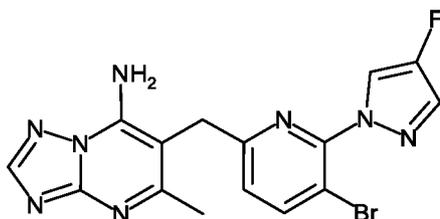
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 337/339 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.780 мин.

Стадия В

### 10 **Пример 10.1**

6-[(5-Бром-6-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



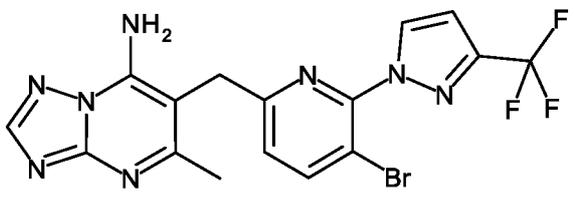
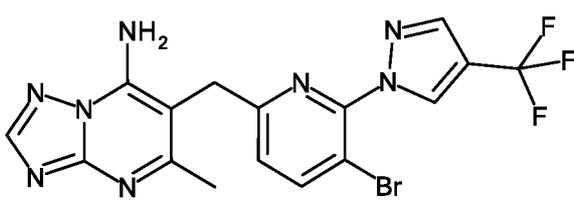
К 4-фтор-1Н-пиразолу (15.3 мг; 0.18 ммоль) в 3 мл N,N-диметилформамида добавляют карбонат калия (24.6 мг; 0.18 ммоль) и смесь перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляют 6-[(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (30 мг; 89.0 мкмоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 90 минут при 70°C и в течение 1 часа при 100°C. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 21 мг (59 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 403, 405 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.803 мин.

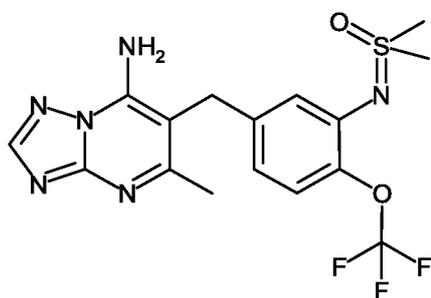
25 Следующие примеры получают по аналогии с Методикой 10, исходя из 3-бром-2-фтор-6-метилпиридина и подходящего пиразольного производного:

Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания
10.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 451/453 [M-H] <sup>-</sup> (Br)	(Метод 1): 0.911 мин
10.3		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 451/453 [M-H] <sup>-</sup> (Br)	(Метод 1): 0.914 мин

## Методика 11

### Пример 11.1

5 {[5-({7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-2-(трифторметокси)фенил]имино}диметил-λ6-сульфанон



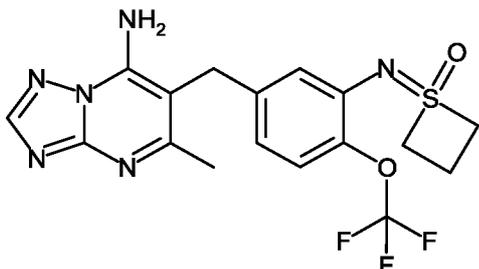
10 Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. К смеси 6-{{[3-бром-4-(трифторметокси)фенил]метил}-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (280 мг; 0.70 ммоль) (см. методика 4, **пример 4.4**), иминодиметил-лямбдаб-сульфанона (97.3 мг; 1.04 ммоль), {[1,1'-бифенил]-2-ил}ди-трет-бутил)фосфана (41.5 мг; 0.14 ммоль) и натрия-трет-бутилата (100 мг; 1.04 ммоль) в 1 мл N,N-диметилформамида добавляют трис((1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (51.0 мг; 55.7 мкмоль) и реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасят смесью ацетонитрил/вода, 15 фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 22 мг (8 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 415 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.768 мин.

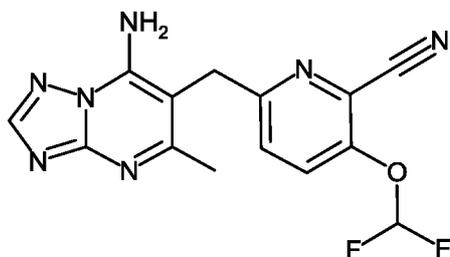
Следующий Пример получают по аналогии с Методикой 11, исходя из 6-{[3-бром-4-(трифторметокси)фенил]метил}-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина и 1-имино-1λ6-тиетан-1-она (полученный согласно WO 2008/141843)

Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания
11.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 427 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 7): 0.787 мин

## Методика 12

### **Пример 12.1**

6-({7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-3-(дифторметокси)пиридин-2-карбонитрил



Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. К раствору 6-{[6-бром-5-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метил}-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (155 мг; 0.32 ммоль) (см. методика 4, **пример 4.1**) в 5 мл N,N-диметилформамида добавляют 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (17.9 мг; 32.3 мкмоль) и цианид цинка (56.7 мг; 0.48 ммоль). После перемешивания в течение нескольких минут, добавляют трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (14.8 мг; 16.2 мкмоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 120°C. Реакционную смесь очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 43 мг (40 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 332 [M+H]<sup>+</sup>

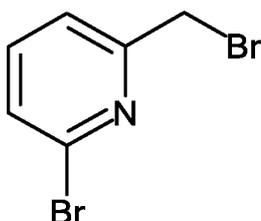
ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.753 мин.

### Методика 13

5

#### Стадия А

#### 2-Бром-6-(бромметил)пиридин



10

К раствору (6-бром-пиридин-2-ил)-метанола (2.00 г; 10.64 ммоль) в 15 мл дихлорметана добавляют по каплям трибромид фосфора (0.61 мл; 6.44 ммоль) при 0°C. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Добавляют ещё 100 мкл трибромид фосфора и реакцию смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят охлажденным NaHCO<sub>3</sub> (полунасыщенный водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении.

15

Выход: 2.44 г (91 % от теоретического)

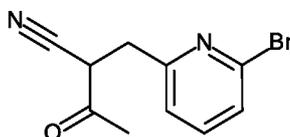
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 250/252 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.878 мин.

#### Стадия В

20

#### 2-[(6-Бромпиридин-2-ил)метил]-3-оксобутаннитрил



25

Раствор натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 1.53 г; 14.6 ммоль) в 8 мл N,N-диметилформаида и 240 мкл воды охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 2-бром-6-(бромметил)пиридин (2.44 г; 9.72 ммоль) в 8 мл N,N-диметилформаида и реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном

давлении с получением сырого продукта, который непосредственно используют на следующей стадии.

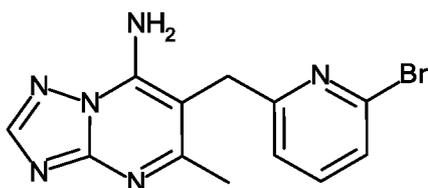
Выход: 0.89 г (36 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 253/255 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

5 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.87 мин.

Стадия С

6-[(6-Бромпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



10 Смесь 2-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-3-оксобутаннитрила (0.89 г; 3.52 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амина (295 мг; 3.52 ммоль) и пивалиновой кислоты (1.00 г; 9.79 ммоль) перемешивают при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасят метанолом и осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат.

15 Выход: 780 мг (69 % от теоретического)

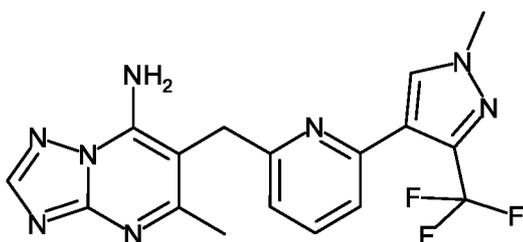
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 319/321 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.748 мин.

Стадия D

**Пример 13.1**

20 5-Метил-6-({6-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



25 Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. К смеси 6-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (50.0 мг; 0.16 ммоль), [1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]бороновой кислоты (51.6 мг; 0.27 ммоль), карбоната калия (2М водный раствор) (200 мкл; 0.40 ммоль) в 2 мл

диоксана добавляют дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (30.6 мг; 47.0 мкмоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 100°C. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

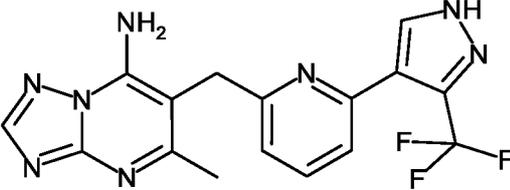
5 Выход: 28 мг (46 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.849 мин.

Следующий пример получают по аналогии с Примером 13.1, исходя из 6-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола:

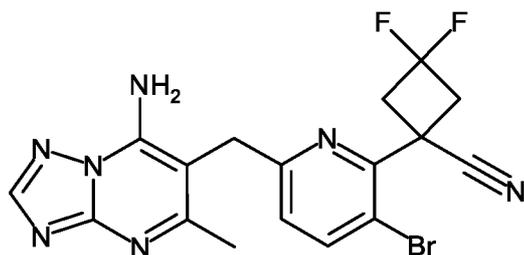
10

Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания
13.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 375 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 1): 0.766 мин

#### Методика 14

##### **Пример 14.1**

15 1-[6-({7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-3-бромпиридин-2-ил]-3,3-дифторциклобутан-1-карбонитрил



К раствору 6-[(5-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (50.0 мг; 0.14 ммоль) (см. методика 1, стадия F), 3,3-дифторциклобутан-1-карбонитрила (76 мкл; 0.49 ммоль) в 3 мл тетрагидрофурана добавляют по каплям бис(триметилсилил)амид натрия (1M раствор в тетрагидрофуране) (495 мкл; 0.49 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение нескольких минут при комнатной температуре. После

20

перемешивания при 100°C в течение 10 минут, реакционную смесь гасят NaHCO<sub>3</sub> (насыщенный водный раствор) и экстрагируют дважды этилацетатом.

Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии

5 (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 9 мг (15 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 434, 436 [M+H]<sup>+</sup>(Br)

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.849 мин.

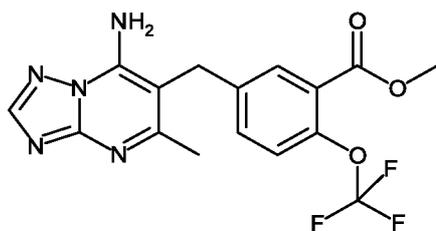
### Методика 15

10

#### Стадия А

#### **Пример 15.1**

Метил 5-({7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-2-(трифторметокси)бензоат



15

К раствору 6-{{3-бром-4-(трифторметокси)фенил}метил}-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (100 мг; 0.25 ммоль) (см. методика 4, **пример 4.4**) в 4 мл метанола и 1 мл N,N-диметилформамида добавляют триэтиламин (70.0 мкл; 0.505 ммоль) и дихлорметан 1,1'-

20

бис(дифенилфосфино)ферроцена (40.0 мг; 49.0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере CO при 5 бар и 80°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (модификатор: трифторукусная кислота).

Выход: 11 мг (12 % от теоретического)

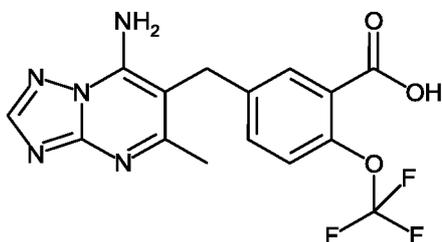
25

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 382 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.885 мин

Стадия В

5-((7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-2-(трифторметокси)бензойная кислота



5 К метил 5-((7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-2-(трифторметокси)бензоату (115 мг; 0.30 ммоль) в 2 мл тетрагидрофурана добавляют гидроксид лития (2М водный раствор) (377 мкл; 0.75 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток  
10 растворяют в воде и подкисляют HCl (4М водный раствор) при pH 6. Осадок отфильтровывают и сушат.

Выход: 60 мг (54 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 368 [M+H]<sup>+</sup>

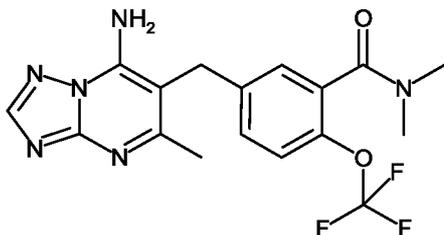
ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.779 мин

15

Стадия С

**Пример 15.2**

5-((7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-N,N-диметил-2-(трифторметокси)бензамид



20 К раствору 5-((7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-2-(трифторметокси)бензойной кислоты (20.0 мг; 54.4 мкмоль) в 1 мл N,N-диметилформамида добавляют (1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат, НАТУ) (22.7 мг; 59.9 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (22.1 мкл; 0.12 ммоль) и реакционную смесь  
25 перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляют

диметиламин (2М в тетрагидрофуране) (29.9 мкл; 59.9 мкмоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют смесью вода/ацетонитрил, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (модификатор: гидроксид аммония).

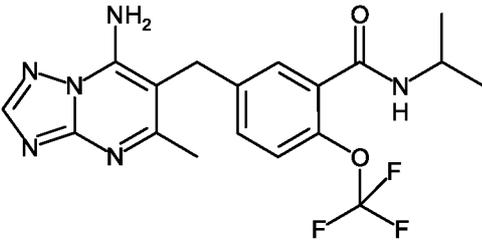
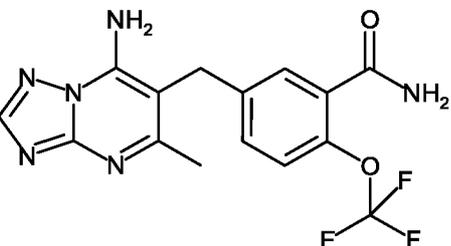
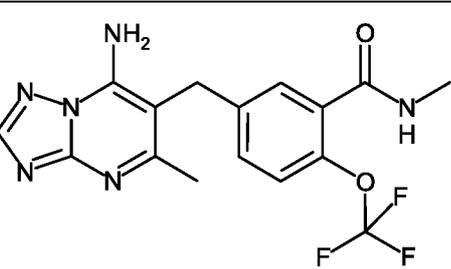
5 Выход: 12 мг (56 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 395 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.790 мин

Следующие примеры получают по аналогии с Примером 15.2, исходя из 5-({7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-2-

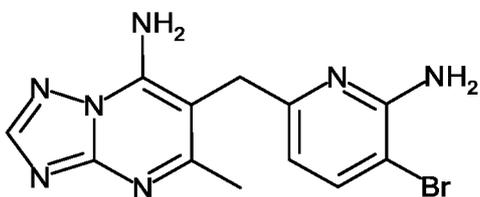
10 (трифторметокси)бензойной кислоты и подходящего амина:

Пример		Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания
15.3		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 409 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 5): 0.56 мин
15.4		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 367 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 3): 0.688 мин
15.5		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 381 [M+H] <sup>+</sup>	(Метод 5): 0.45 мин

**Методика 16**

**Стадия А**

**6-((7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-3-бромпиридин-2-амин**



5

Смесь 6-[(5-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (700 мг; 1.98 ммоль) (см. методика 1, стадия F), (2,4-диметоксифенил)метанамина (1.19 мл; 7.91 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1.03 мл; 5.94 ммоль) в 8 мл диметилсульфоксида перемешивают в течение  
10 нескольких часов при 125°C. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (модификатор: трифторукусная кислота).

Продукт растворяют в дихлорметане и добавляют 0.5 мл трифторукусной кислоты и смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре.  
15 Смесь концентрируют, остаток растворяют в метаноле и добавляют полимерсвязанный карбонат тетраалкиламмония. После перемешивания в течение 2 ч, смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают метанолом и осадок отфильтровывают и сушат.

Выход: 50 мг (8 % от теоретического)

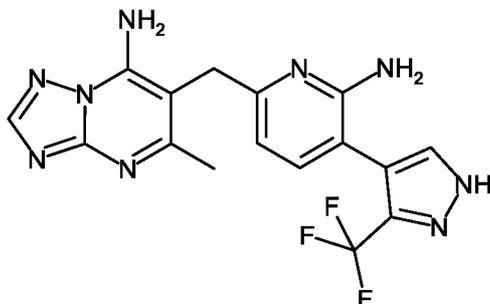
20 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 334, 336 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.646 мин

Стадия В

**Пример 16.1**

6-({7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-3-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]пиридин-2-амин



5

Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. К смеси 6-({7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-3-бромпиридин-2-амина (50.0 мг; 0.15 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразола (66.6 мг; 0.25 ммоль), карбоната калия (2М водный раствор) (200 мкл; 0.40 ммоль) в 2 мл диоксана добавляют дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (29.2 мг; 44.9 мкмоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 120°C. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония)

15       Выход: 7 мг (12 % от теоретического)

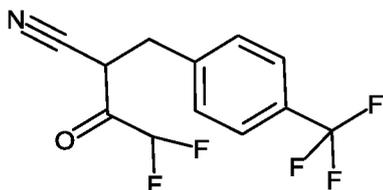
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.716 мин.

**Методика 17**

Стадия А

20       4,4-Дифтор-3-оксо-2-{{4-(трифторметил)фенил}метил}бутаннитрил



25

К раствору 4-(трифторметил)бензальдегида (250 мг; 1.44 ммоль) в 5 мл этанола добавляют (1E)-1-циано-3,3-дифторпроп-1-ен-2-олат натрия (200 мг; 1.42 ммоль), 3,5-диэтил 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (360 мг; 1.42 ммоль) и пирролидин-2-карбоновую кислоту (16 мг; 0.14 ммоль).

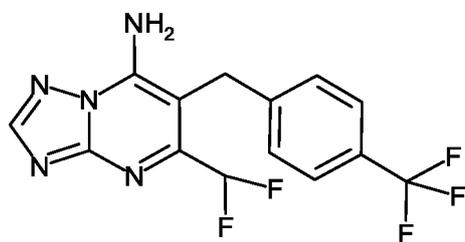
Реакционную смесь перемешивают в течение 7 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют в этилацетат и экстрагируют трижды HCl (1M водный раствор). Органический слой сушат и концентрируют при пониженном давлении.

- 5       Выход: 617 мг (86 % от теоретического)  
 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 276 [M-H]<sup>-</sup>  
 ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.65 мин.

Стадия В

**Пример 17.1**

- 10       5-(Дифторметил)-6-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



- 15       Смесь 4,4-дифтор-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)фенил]метил}бутаннитрила (610 мг; 1.10 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амин (280 мг; 3.33 ммоль) и пивалиновой кислоты (1.00 г; 9.79 ммоль) перемешивают при 140°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасят метанолом и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

- 20       Выход: 49 мг (13 % от теоретического)  
 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 344 [M+H]<sup>+</sup>  
 ВЭЖХ (Метод 6): Время удержания = 0.77 мин.

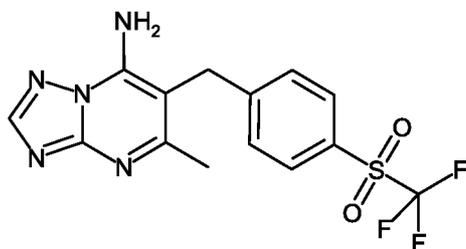
Следующий пример получают по аналогии с Методикой 17, исходя из натриевой соли цианоацетона и 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегида:

Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания
17.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 384/386 [M-H] <sup>-</sup> (Br)	(Метод 1): 0.95 мин

### Методика 18

#### **Пример 18.1**

5 5-Метил-6-[(4-трифторметансульфонилфенил)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-  
а]пиримидин-7-амин



К раствору 5-метил-6-({4-[(трифторметил)сульфанил]фенил}метил)-  
[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (550 мг; 1.62 ммоль) (см. методика 6,  
**пример 6.5**) в 15 мл уксусной кислоты добавляют по каплям раствор  
10 перманганата калия (380 мг; 2.40 ммоль) в 10 мл воды. Реакционную смесь  
перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь  
разбавляют водой и экстрагируют трижды этилацетатом. Объединенные  
органические слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при  
15 пониженном давлении.

Выход: 139 мг (23 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>

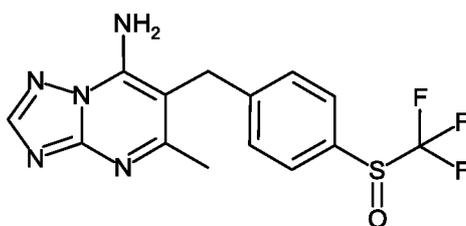
ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.83 мин.

### Методика 19

#### Стадия А

20 **Пример 19.1**

5-Метил-6-[(4-трифторметансульфинилфенил)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-  
а]пиримидин-7-амин



К суспензии 5-метил-6-({4-[(трифторметил)сульфанил]фенил}метил)-  
25 [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (2.00 г; 5.89 ммоль) (см. методика 6,

**пример 6.5)** в 150 мл дихлорметана добавляют 3-хлорбензол-1-карбопероксую кислоту (75%; 3.66 г; 15.9 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют 3-хлорбензол-1-карбопероксую кислоту (75%; 677 мг; 2.95 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Элюент: дихлорметан /метанол 3% -> 7%). Сырой продукт очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

Выход: 315 мг (15 % от теоретического)

10 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 356 [M+H]<sup>+</sup>

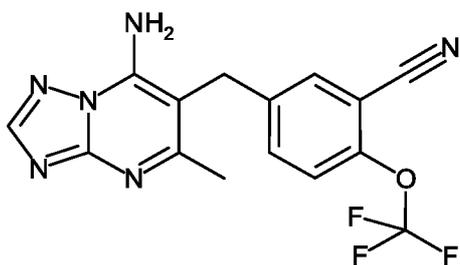
ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.767 мин.

### Методика 20

#### Стадия А

#### **Пример 20.1**

15 5-({7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-2-(трифторметокси)бензонитрил



Реакцию осуществляют в атмосфере аргона. К раствору 6-{[3-бром-4-(трифторметокси)фенил]метил}-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (60 мг; 0.15 ммоль) (см. методика 4, **пример 4.4**) в 1 мл N,N-диметилформаида добавляют цианид цинка (43.8 мг; 0.37 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфан)палладий (103.4 мг; 89.4 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при 110°C, реакционную смесь гасят смесью вода/ацетонитрил, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота). Остаток подщелачивают и очищают снова с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

Выход: 3 мг (6 % от теоретического)

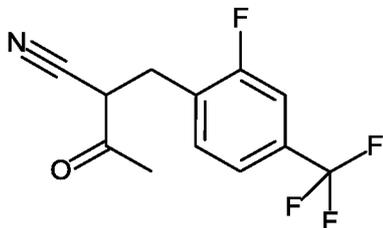
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.865 мин.

**Методика 21**

Стадия А

2- {[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]метил}-3-оксобутаннитрил



5

Раствор натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 0.98 г; 9.34 ммоль) в 10 мл N,N-диметилформамида и 300 мкл воды охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 1-(бромметил)-2-фтор-4-(трифторметил)бензол (2 г; 7.78 ммоль) в 10 мл N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

10

Выход: 750 мг (37 % от теоретического)

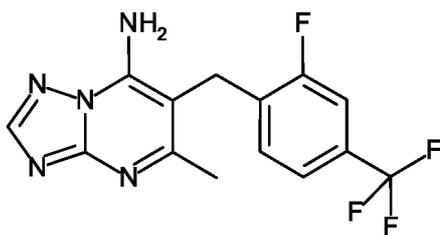
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 260 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.022 мин.

15

Стадия В

6- {[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]метил}-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



20

Смесь 2- {[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метил}-3-оксобутаннитрила (350 мг; 1.35 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амина (170 мг; 2.03 ммоль) и пивалиновой кислоты (400 мг; 3.92 ммоль) перемешивают при 140°C в течение 1 часов.

Реакционную смесь гасят N,N-диметилформамидом и осадок отфильтровывают и сушат.

Выход: 250 мг (57 % от теоретического)

25

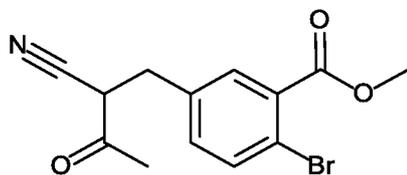
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 326 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.908 мин.

**Методика 22**

Стадия А

Метил 5-(2-ацетил-2-цианоэтил)-2-бромбензоат



5

Раствор натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 1.02 г; 9.74 ммоль) в 20 мл N,N-диметилформамида и 450 мкл воды охлаждают до 0°C и добавляют по каплям метил 2-бром-5-(бромметил)бензоат (2 г; 6.49 ммоль) в 10 мл N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

10

Выход: 525 мг (26 % от теоретического)

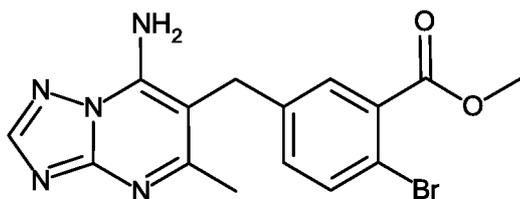
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 310 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.960 мин.

15

Стадия В

Метил 5-({7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метил)-2-бромбензоат



20

Смесь метил 5-(2-ацетил-2-цианоэтил)-2-бромбензоата (525 мг; 1.69 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амина (156 мг; 1.86 ммоль) и пивалиновой кислоты (500 мг; 4.90 ммоль) перемешивают при 140°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасят метанолом и осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат.

Выход: 314 мг (49 % от теоретического)

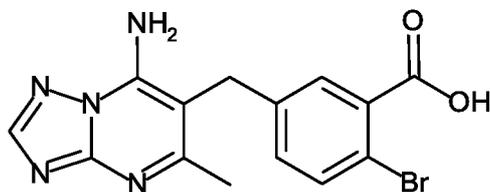
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 376, 378 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

25

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.800 мин.

Стадия С

5-((7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-2-бромбензойная кислота



5 К смеси метил 5-((7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-2-бромбензоата (310 мг; 0.82 ммоль) в 3 мл тетрагидрофурана добавляют гидроксид лития (2М водный раствор) (1.24 мл; 2.47 ммоль) и 3 мл воды. После перемешивания в течение 15 минут при 100°C, реакционную смесь подкисляют с помощью HCl (4М водный раствор) и перемешивают в течение 30 минут. Осадок отфильтровывают и сушат.

Выход: 280 мг (94 % от теоретического)

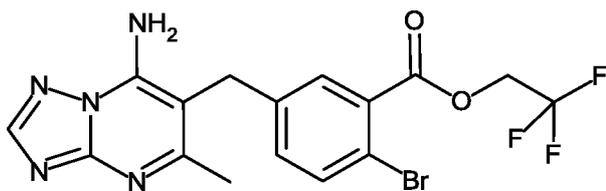
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 362, 364 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.707 мин

Стадия D

15 **Пример 22.1**

2,2,2-Трифторэтил 5-((7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-2-бромбензоат



20 5-((7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-2-бромбензойную кислоту (50 мг; 0.14 ммоль) и тионилхлорид (500 мкл; 6.89 ммоль) перемешивают при 80°C в течение 1 часа. Добавляют 2,2,2-трифторэтан-1-ол (500 мкл; 6.95 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре и в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь гасят водой и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии (модификатор: трифторукусная кислота).

25 Выход: 4 мг (7 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 444/446 [M-H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.922 мин

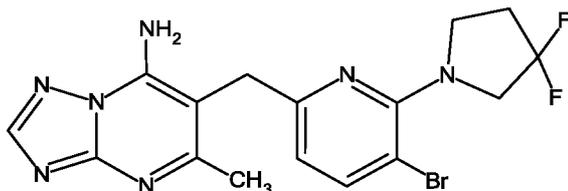
**Методика 23**

Стадия А

5

**Пример 23.1**

6-{[5-Бром-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]метил}-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



10 Смесь 6-[(5-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-  
а]пиримидин-7-амина (17.6 мг; 50.0 мкмоль) (см. методика 1, стадия F), 3,3-  
дифторпирролидина (16 мг; 150 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламина (25.9 мкл;  
150 мкмоль), фторида калия (8.7 мг; 150 мкмоль) и 1.2 мл 1-метилпирролидин-2-  
она перемешивают в течение ночи при 150°C. Реакционную смесь гасят  
15 метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой  
хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

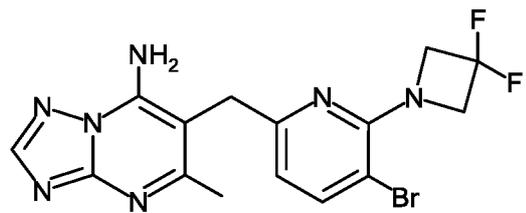
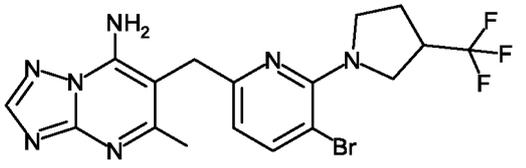
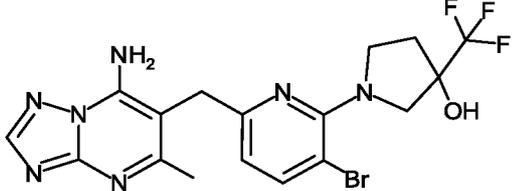
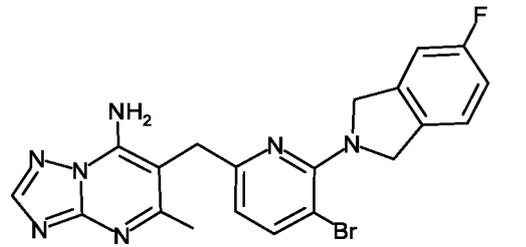
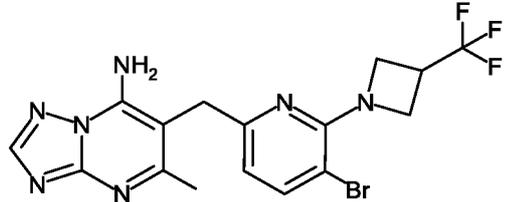
Выход: 9.3 мг (44 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 424/426 [M+H]<sup>+</sup> (Br)

ВЭЖХ (Метод 8): Время удержания = 0.97 мин.

20 Следующие примеры получают по аналогии с Методикой 23, исходя из 6-[(5-  
бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-  
амина и соответствующего амина:

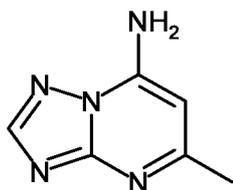
Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания
23.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 438/440 [M+H] <sup>+</sup> (Br)	(Метод 8): 1.00 мин

23.3		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 410/412 [M+H] <sup>+</sup> (Br)	(Метод 8): 0.95 мин
23.4		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 456/458 [M+H] <sup>+</sup> (Br)	(Метод 8): 1.04 мин
23.5		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 472/474 [M+H] <sup>+</sup> (Br)	(Метод 8): 0.94 мин
23.6		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 454/456 [M+H] <sup>+</sup> (Br)	(Метод 8): 1.08 мин
23.7		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 442/444 [M+H] <sup>+</sup> (Br)	(Метод 8): 0.96 мин

### Методика 24

#### Стадия А

#### 5-Метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



5

Смесь натриевой соли цианоацетона (CAS: 70807-22-6; 3.00 г; 28.6 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-5-амина (2.53 г; 28.55 ммоль) в 30 мл кислой кислоты перемешивают при 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь добавляют к воде и смесь перемешивают в течение ночи. Осадок отфильтровывают и фильтрат

концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20 мл метанола и добавляют 20 мл метанолата натрия (33% в метаноле). Осадок отфильтровывают и сушат.

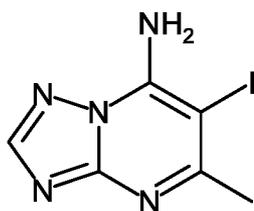
Выход: 2.3 г (54 % от теоретического)

5 Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 150 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.268 мин.

Стадия В

6-Йод-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



10 К 5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амину (900 мг; 5.73 ммоль) в 15 мл кислой кислоты добавляют йодид натрия (944 мг; 5.98 ммоль) и смесь перемешивают в течение нескольких минут. Добавляют N-хлор-п-толуолсульфонамид натрия (Хлорамин-Т) тригидрат (2.43 г; 8.22 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа.

15 Добавляют 50 мл этилацетата и осадок отфильтровывают и сушат.

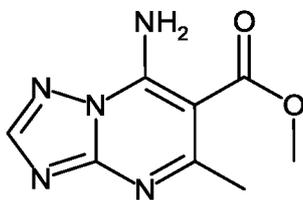
Выход: 1.45 г (92 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 276 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.634 мин.

Стадия С

20 Метил 7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат



К раствору 6-йод-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (1.90 г; 6.91 ммоль) в 30 мл N,N-диметилформамида, 30 мл метанола и триэтиламина (1.99 мл; 13.82 ммоль) добавляют [1,1'-

25 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (505 мг; 0.69 ммоль).

Реакционную смесь перемешивают в атмосфере СО при 3 бар и 60°C в течение 18 часов.

5 Добавляют [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (505 мг; 0.69 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в атмосфере СО при 3 бар и 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью

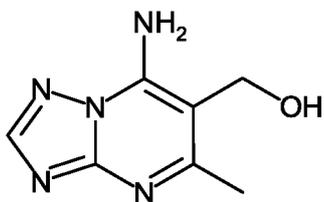
10 Выход: 835 мг (58 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 208 [M+H]<sup>+</sup>

10 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.632 мин.

Стадия D

{7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метанол



15 К суспензии метил 7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата (300 мг; 1.45 ммоль) в 6 мл тетрагидрофурана и 2 мл толуола добавляют раствор гидроксида натрия бис(2-метоксиэтокси)алюминия (2М в толуоле, 866 мкл; 2.90 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь выливают в 100 мл насыщенного водного раствора тартрата калия-натрия. Этилацетат добавляют к

20 смеси и осадок отфильтровывают, промывают этилацетатом и сушат.

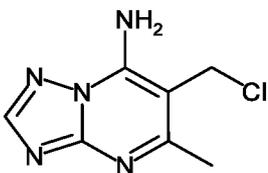
Выход: 240 мг (93 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 180 [M+H]<sup>+</sup>

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 0.218 мин.

Стадия E

25 6-(Хлорметил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



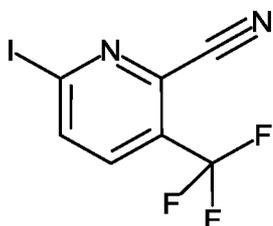
К суспензии {7-амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил}метанола (100 мг; 0.56 ммоль) в 2 мл 1-метил-2-пирролидинона добавляют по каплям оксалил хлорид (72 мкл; 0.84 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят охлажденным  $\text{NaHCO}_3$  (полунасыщенный водный раствор) и экстрагируют дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток далее используют в виде сырого продукта на стадии Н.

Выход: 110 мг (100 % от теоретического)

10

Стадия F

6-Йод-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил



15

6-Хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (получали, как описано в US2008/275057, стр. 81) (0.5 г, 2.42 ммоль) растворяют в 5.0 мл ацетонитрила. Добавляют йодид натрия (1.08 г, 7.26 ммоль) и ацетилхлорид (210 мкл, 2.91 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3.5 часов. Смесь разбавляют этилацетатом, промывают полунасыщенными растворами бикарбоната натрия и тиосульфата натрия, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем рекристаллизации из изопропилового спирта.

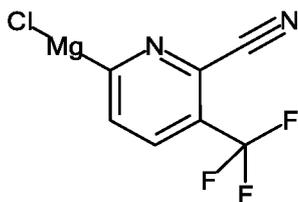
20

Выход: 340 мг (47% от теоретического)

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.97 мин.

Стадия G

6-(Хлормagneзио)-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил



25

6-Йод-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (500 мг; 1.68 ммоль) в 5 мл тетрагидрофурана охлаждают до  $-65^{\circ}\text{C}$ . Комплекс хлорид изопропилмагния-хлорид лития (1.3М раствор в тетрагидрофуране) (1.46 мл; 1.90 ммоль) добавляют по каплям при  $-65^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания в течение 10 минут при  $-65^{\circ}\text{C}$ , смесь

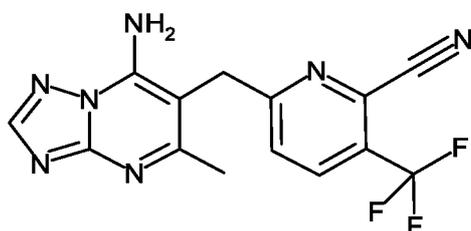
5 далее используют на стадии Н.

Выход: 0.387 мг (100 % от теоретического)

Стадия Н

**Пример 24.1**

6-(7-Амино-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метил)-3-  
10 (трифторметил)пиридин-2-карбонитрил



6-(Хлормagneзио)-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (380 мг; 1.65 ммоль) в тетрагидрофуране охлаждают до  $-65^{\circ}\text{C}$ . Добавляют комплекс цианида меди (I) ди(лития хлорида) (1.0М в тетрагидрофуране) (0.178 мл; 0.18 ммоль) и

15 реакцию смесь перемешивают в течение 5 минут при  $-65^{\circ}\text{C}$ . 6-(Хлорметил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (110 мг; 0.45 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана добавляют по каплям при  $-65^{\circ}\text{C}$  и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасят метанолом, фильтруют и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ

20 (модификатор: трифторукусная кислота).

Выход: 0.39 мг (26 % от теоретического)

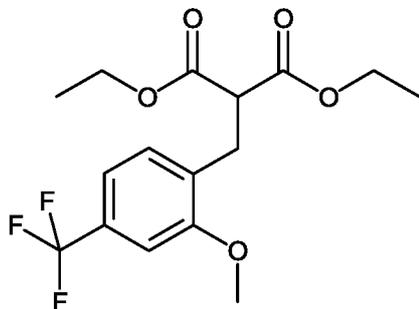
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 334 [M+H]^+$

ВЭЖХ (Метод 4): Время удержания = 0.771 мин.

### Методика 25

#### Стадия А

#### 1,3-Диэтил 2-{[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]метил} пропандиоат



- 5 К гидриду натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 500 мг; 1.86 ммоль), суспендированного в 2 мл N,N-диметилформамида добавляют диэтилмалонат (257мкл; 1.86 ммоль) при 10°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют по каплям 1-
- 10 (бромметил)-2-метокси-4-(трифторметил)бензол (500 мг; 1.86 ммоль) в 1 мл N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищают с помощью обращенно-

фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: гидроксид аммония).

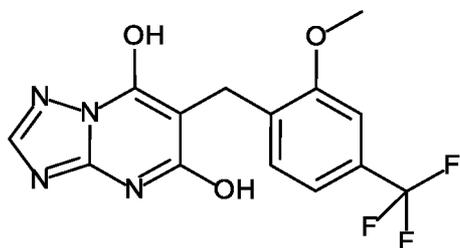
Выход: 430 мг (66 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.184 мин

#### Стадия В

#### 6-{[2-Метокси-4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5,7-диол



- 20 Смесь 1,3-диэтил 2-{[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]метил} пропандиоата (200 мг; 0.57 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-3-амин (48.2 мг; 0.57 ммоль) и трибутиламина (150 мкл; 0.63 ммоль) перемешивают при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют

метанолом и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

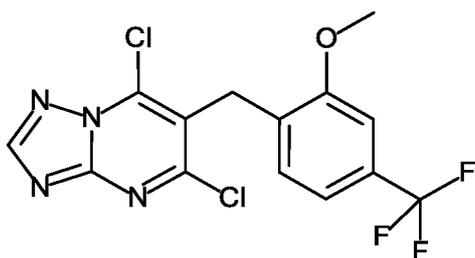
Выход: 73 мг (37 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 341 [M+H]<sup>+</sup>

5 ВЭЖХ (Метод 2): Время удержания = 0.856 мин

Стадия С

5,7-Дихлор-6-{[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин



10 К 6-{{[2-Метокси-4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диолу (73 мг; 0.21 ммоль) добавляют 3 мл оксихлорида фосфора и реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и экстрагируют водой. Органический слой сушат и концентрируют при пониженном

15 давлении. Остаток далее используют в виде сырого продукта.

Выход: 73 мг (90 % от теоретического)

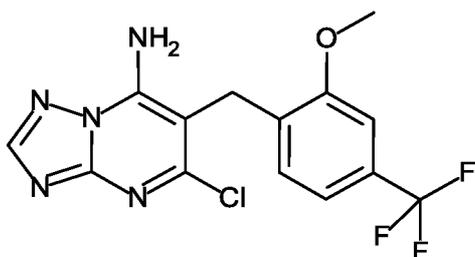
Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 377/379/381 [M+H]<sup>+</sup> (Cl<sub>2</sub>)

ВЭЖХ (Метод 3): Время удержания = 1.098 мин

Стадия D

20 **Пример 25.1**

5-Хлор-6-{[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



5,7-Дихлор-6-{{2-метокси-4-(трифторметил)фенил}метил}-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин (73 мг; 0.19 ммоль) растворяют в аммиаке (0.5 М в диоксане) (1.29 мл; 0.65 ммоль) и аммиаке (7М в метаноле) (0.516 мл; 3.61 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в микроволновой печи в течение 2 часов при 70°C. Реакционную смесь подкисляют трифторукусной кислотой и очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии-ВЭЖХ (модификатор: трифторукусная кислота).

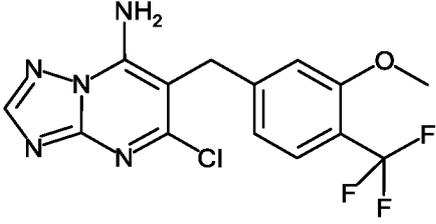
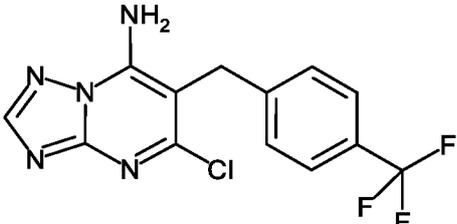
Выход: 16 мг (23 % от теоретического)

Масс-спектрометрия (ESI<sup>+</sup>): m/z = 358/360 [M+H]<sup>+</sup> (Cl)

ВЭЖХ (Метод 1): Время удержания = 0.957 мин

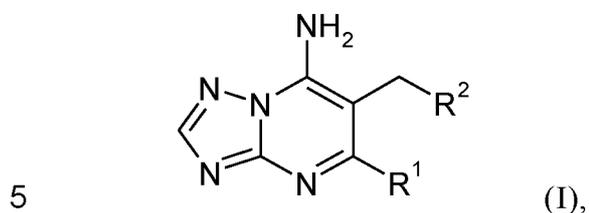
Следующие примеры получают по аналогии с Примером 25.1

10

Пример	Структура	Масс-спектрометрия	ВЭЖХ Время удержания	Исходное вещество Стадия А бромид
25.2		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 358/360 [M+H] <sup>+</sup> (Cl)	(Метод 2): 0.98 мин	4-(бром-метил)-2-метокси-1-(трифтор-метил)бензол
25.3		(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 328/330 [M+H] <sup>+</sup> (Cl)	(Метод 3): 0.976 мин	1-(бром-метил)-4-(трифтор-метил)бензол

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где

$R^1$  представляет собой Cl, Br, CN или  $CH_3$ ,

где  $CH_3$  группа необязательно замещена 1-3 F или одним OH;

10  $R^2$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним фтор-содержащим заместителем  $R^3$ , выбранным из группы, которая состоит из следующих:

$C_{1-6}$ -алкил, который замещен одним или несколькими F;

15  $C_{3-7}$ -циклоалкил, который замещен одним или несколькими F и необязательно дополнительно замещен одним CN;

-O-( $C_{1-6}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

-O-( $C_{1-3}$ -алкил)-( $C_{3-7}$ -циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной  $C_{1-3}$ -алкильной группой;

20 -S-( $C_{1-3}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

-S(=O)-( $C_{1-3}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

-SO<sub>2</sub>-( $C_{1-3}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

-NH-( $C_{1-3}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

25 -NH-( $C_{1-4}$ -алкил)-( $C_{3-7}$ -циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F;

-NH-( $C_{3-7}$ -циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F;

-C(=O)-O-( $C_{1-4}$ -алкил), который замещен одним или несколькими F;

30 гетероциклил, который замещен одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной  $C_{1-3}$ -алкильной группой, и который может дополнительно быть замещен одним OH;

гетероарил, который замещен одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой, и который может дополнительно быть замещен одной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой;

5 где каждая гетероциклическая группа выбрана из 4- - 7-членной моноциклической циклоалкильной группы, где 1, 2 или 3 CH<sub>2</sub>-группы, каждая независимо друг от друга, заменены на O, S, NH или C=O; и

где фенильное кольцо может быть конденсировано до любого 5- - 7-членного гетероцикла; и

10 где каждая гетероарильная группа выбрана из 5-членного ароматического цикла, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или из 6-членного ароматического цикла, который содержит 1 или 2 N;

и который может дополнительно быть замещен 1 или 2 заместителями R<sup>4</sup>, независимо друг от друга выбранными из группы, которая состоит из следующих:

15 F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-7</sub>-циклоалкил, OH, -O-(C<sub>1-6</sub>-алкил), -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил)-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкил), -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил)-гетероциклил, -O-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкил), -O-гетероциклил, -S-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -SO-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(C<sub>1-3</sub>-алкил), -C(=O)-N(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-алкил), -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-4</sub>-алкил), -NH-(C<sub>1-4</sub>-алкил)-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкил), -NH-(C<sub>3-7</sub>-циклоалкил), -N=S(=O)(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, гетероциклил и гетероарил,

20 где алкильные группы -N=S(=O)(C<sub>1-3</sub>-алкил)<sub>2</sub> группы могут быть соединены и вместе с атомом S, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный тиогетероцикл,

где каждая алкильная группа обязательно замещена 1-3 F или одним OH, CN, COOH или -C(=O)-NH<sub>2</sub>;

25 где каждая циклоалкильная группа обязательно замещена одним или двумя F и/или одним CN или -CH<sub>3</sub>, который обязательно замещен 1-3 F;

где каждая гетероциклическая группа выбрана из моно- или спироциклической 4- - 7-членной циклоалкильной группы, где 1, 2 или 3 CH<sub>2</sub>-группы, каждая независимо друг от друга, заменены на O, S, NH или C=O,

30 где каждая гетероциклическая группа обязательно замещена 1 - 3 заместителями, независимо друг от друга выбранными из F, CN, OH и C<sub>1-3</sub>-алкила, который обязательно замещен одним или несколькими F; и

где каждая гетероарильная группа выбрана из 5-членного ароматического цикла, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S или из 6-членного ароматического цикла, который содержит 1 или 2 N, и

5 где каждая гетероарильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, которая состоит из F, CN и C<sub>1-3</sub>-алкила, который необязательно замещен одним или несколькими F;

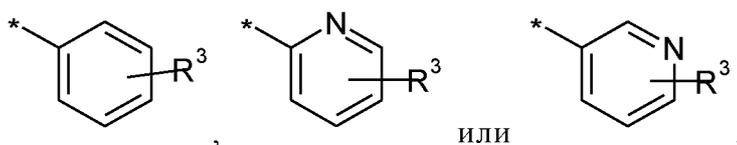
где каждая из вышеуказанных алкильных групп может быть замещена одним или несколькими F;

10 или его соль.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, где

R<sup>1</sup> представляет собой Cl, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> или CF<sub>3</sub>; и

15 R<sup>2</sup> представляет собой



где каждая R<sup>2</sup> группа может дополнительно быть замещена одним или двумя заместителями R<sup>4</sup>, и где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> имеют значения, указанные в п. 1.

20

3. Соединение формулы (I) по п. 2, где R<sup>3</sup> выбран из группы, которая состоит из следующих:

C<sub>1-3</sub>-алкил, который замещен одним или несколькими F;

25 C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, который замещен одним или несколькими F и необязательно дополнительно замещен одним CN;

-O-(C<sub>1-4</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

-O-CH<sub>2</sub>-(C<sub>3-6</sub>-циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой;

30 -S-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

-S(=O)-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

-NH-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

-NH-CH<sub>2</sub>-(C<sub>3-6</sub>-циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F;

5 -NH-(C<sub>3-6</sub>-циклоалкил), который замещен в циклоалкильном фрагменте одним или несколькими F;

-C(=O)-O-(C<sub>1-4</sub>-алкил), который замещен одним или несколькими F;

гетероциклил, который замещен одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой, и который может дополнительно быть замещен одним OH;

10 гетероарил, который замещен одним или несколькими F и/или одной моно- или полифторированной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой, и который может дополнительно быть замещен одной C<sub>1-3</sub>-алкильной группой;

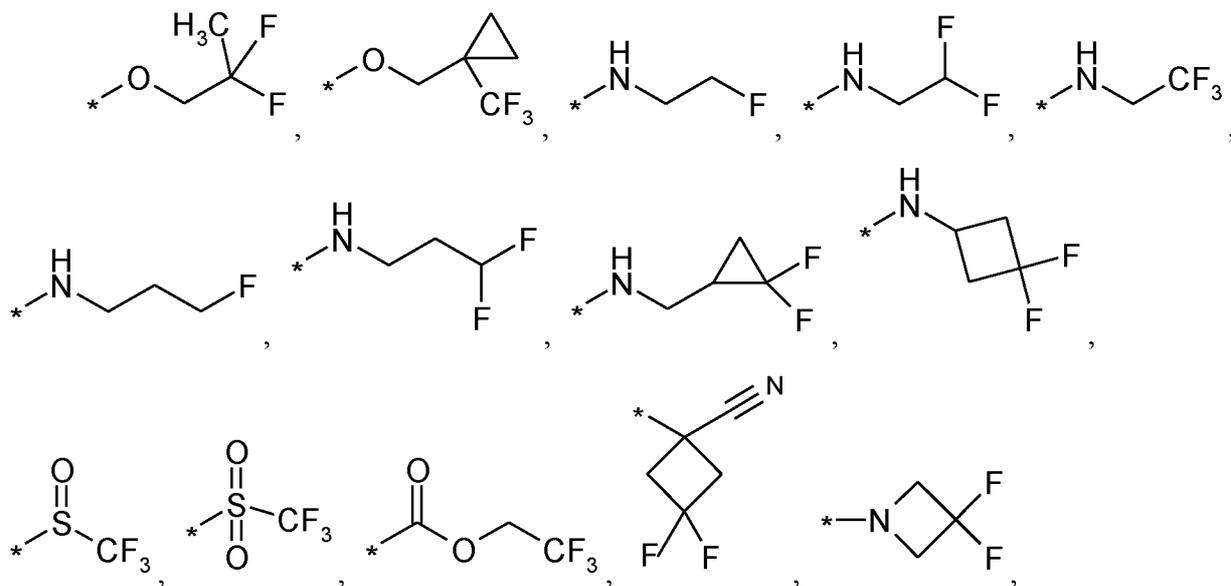
где каждая гетероциклильная группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила,

15 пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ила; и

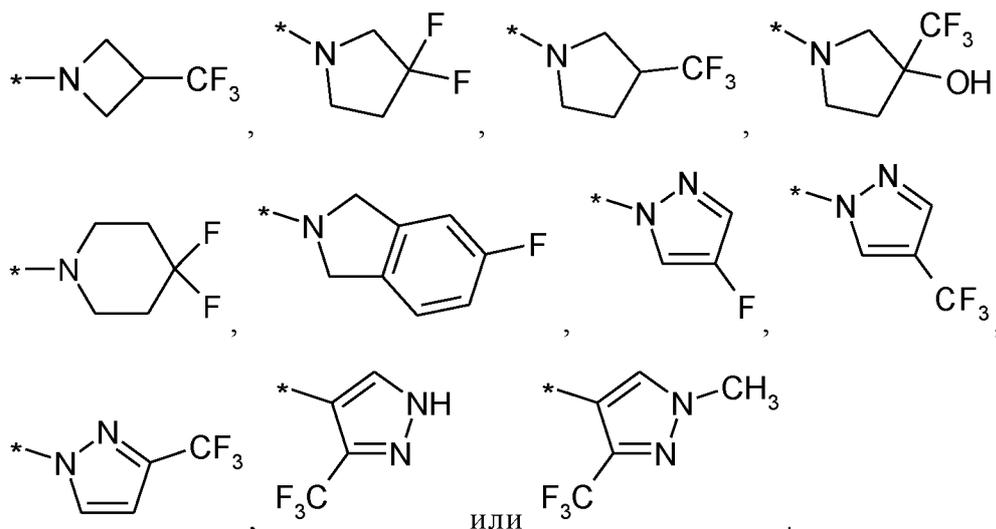
где каждая гетероарильная группа выбрана из 5-членного ароматического цикла, который содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

20 4. Соединение формулы (I) по п. 3, где R<sup>3</sup> представляет собой

-CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -O-CF<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, , -S-CF<sub>3</sub>,



25



5. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 4, где  $\text{R}^4$  независимо друг от друга выбран из группы, которая состоит из следующих:

F, Cl, Br, I, CN,  $\text{C}_{1-6}$ -алкил,  $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_{3-7}\text{-циклоалкил})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$ , гетероцикл и гетероарил,

10 где алкильные группы  $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$  группы могут быть соединены и вместе с атомом S, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный тиогетероцикл,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

15 где каждая гетероциклическая группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

где каждая гетероарильная группа выбрана из 5-членного ароматического цикла, который содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

20 6. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1 - 4, где  $\text{R}^4$  независимо друг от друга выбран из группы, которая состоит из следующих:

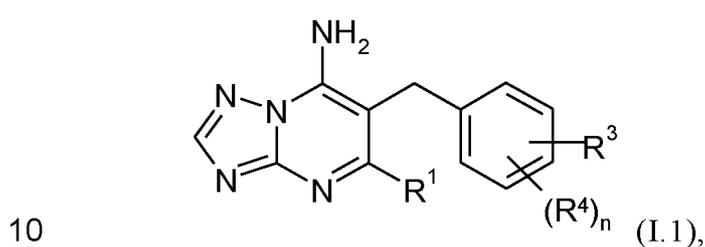
F, Cl, Br, I, CN,  $\text{C}_{1-3}$ -алкил,  $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})$ ,  $-\text{O}$ -циклобутил,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$ , гетероцикл и гетероарил,

25 где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

где каждая гетероциклическая группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

5 где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пирозолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила и изотиазолила.

7. Соединение по п. 1, которое имеет следующую структуру:

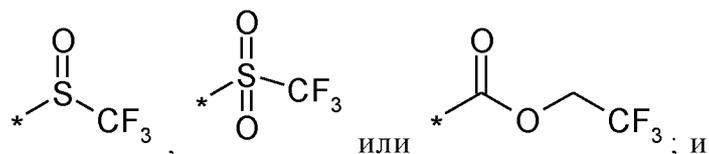


где

$R^1$  представляет собой  $CH_3$  или  $Cl$ ;

$n$  представляет собой 0 или 1;

15  $R^3$  представляет собой  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-O-CF_3$ ,  $-O-CHF_2$ ,  $-O-CH_2F$ ,  $-O-CH_2-CH_2-F$ ,  $-O-CH_2-CHF_2$ ,  $-O-CH_2-CF_3$ ,  $-O-CH_2-CH_2-CH_2-F$ ,  $-O-CH_2-CH_2-CF_3$ ,  $-S-CF_3$ ,



20  $R^4$  представляет собой  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CN$ ,  $C_{1-3}$ -алкил,  $-O-(C_{1-3}$ -алкил),  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH(C_{1-3}$ -алкил),  $-C(=O)-N(C_{1-3}$ -алкил) $_2$ ,  $-C(=O)-O-(C_{1-3}$ -алкил),  $-N=S(=O)(CH_3)_2$ , гетероциклил или гетероарил,

где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

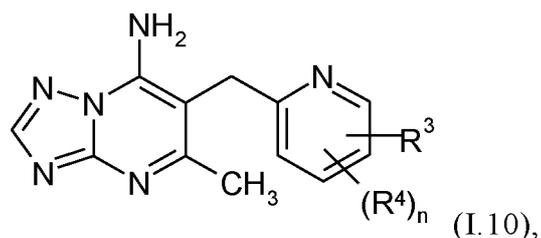
25 где каждая гетероциклическая группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила и изотиазолила;

или его соль.

5

8. Соединение по п. 1 которое имеет следующую структуру:



где

10

n представляет собой 0 или 1;

R<sup>3</sup> представляет собой:

C<sub>1-3</sub>-алкил, который замещен 1-3 F;

-O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен 1-3 F;

-O-CH<sub>2</sub>-циклопропил, который замещен в циклопропильном фрагменте

15

одним или двумя F и/или одной CF<sub>3</sub> группой;

-NH-(C<sub>1-3</sub>-алкил), который замещен 1-3 F;

-NH-CH<sub>2</sub>-циклопропил, который замещен в циклопропильном фрагменте

одним или двумя F;

-NH-циклобутил, который замещен в циклобутильном фрагменте одним или

20

двумя F;

гетероциклил, который замещен одним или двумя F и/или одной CF<sub>3</sub> группой, и который может дополнительно быть замещен одним OH; или

гетероарил, который замещен одним F и/или одной CF<sub>3</sub> группой, и который может дополнительно быть замещен одной CH<sub>3</sub> группой;

25

где каждая гетероциклильная группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила; и

где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила,

30

тиазолила и изотиазолила; и

R<sup>4</sup> представляет собой F, Cl, Br, I, CN, C<sub>1-3</sub>-алкил, -O-(C<sub>1-3</sub>-алкил), -NH<sub>2</sub>, гетероциклил или гетероарил,

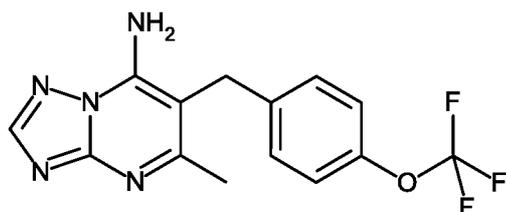
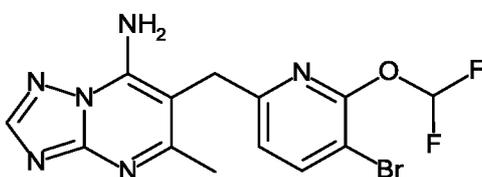
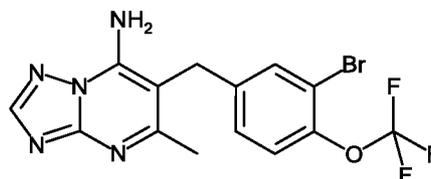
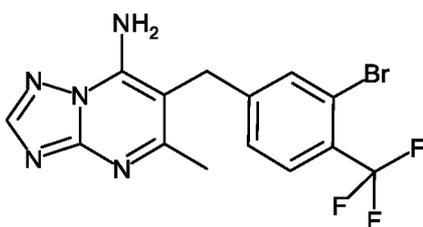
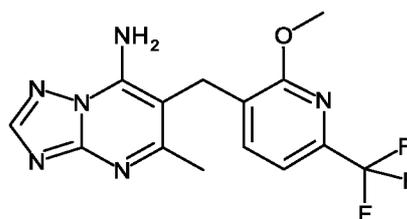
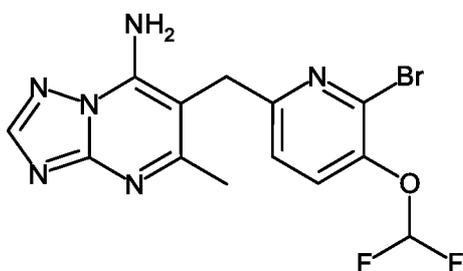
где каждая алкильная группа необязательно замещена 1-3 F;

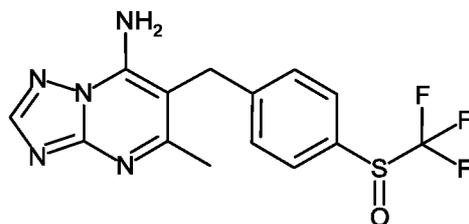
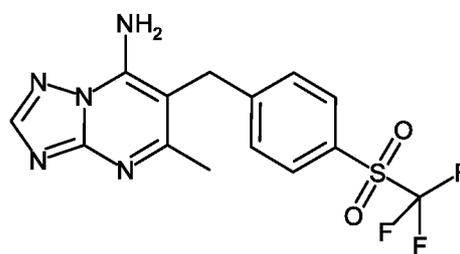
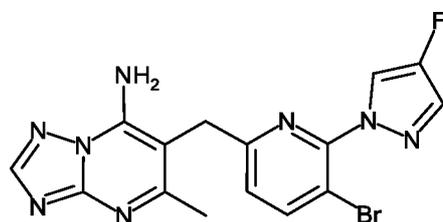
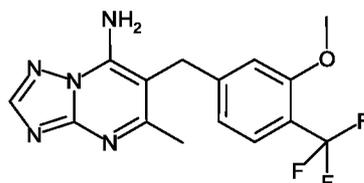
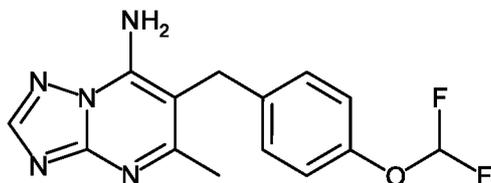
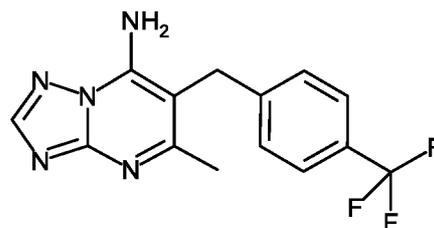
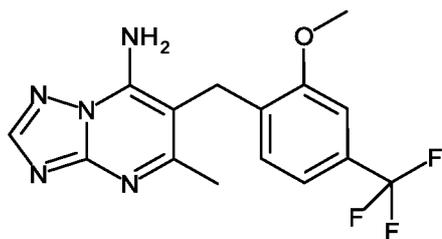
где каждая гетероциклическая группа выбрана из группы, которая состоит из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиридила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила;

где каждая гетероарильная группа выбрана из группы, которая состоит из фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила и изотиазолила;

или его соль.

9. Соединение по п. 1, выбранное из:





и

5

или его соль.

10. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из пп. 1 - 9.

10 11. Соединение по любому из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

15 12. Соединение по любому из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения ожирения, сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности и/или ожирения у пациентов, страдающих синдромом Прадера-Вилли.

13. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по любому из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

5 14. Способ лечения заболевания или состояния, которое опосредовано ингибированием активности грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), который отличается тем, что соединение по любому из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, который в этом нуждается.

10 15. Фармацевтическая композиция, которая содержит одно или несколько соединений по одному или нескольким из пп. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

15 16. Применение соединения по любому из пп. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения ожирения, включая ожирение у пациентов, страдающих синдромом Прадера-Вилли, сахарным диабетом 2 типа или инсулинорезистентностью.