

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036923**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |   |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2021.01.15</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>201791656</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2016.01.21</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <b>C07D 401/14</b> (2006.01)<br/><b>C07D 401/02</b> (2006.01)<br/><b>C07D 407/02</b> (2006.01)<br/><b>C07D 407/14</b> (2006.01)<br/><b>C07D 409/02</b> (2006.01)<br/><b>C07D 411/14</b> (2006.01)<br/><b>C07D 471/04</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/435</b> (2006.01)<br/><b>A61P 9/04</b> (2006.01)</p> |
|---|---|

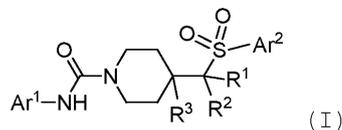
---

(54) **СОЕДИНЕНИЯ 4-МЕТИЛСУЛЬФОНИЛЗАМЕЩЕННОЙ ПИПЕРИДИНМОЧЕВИНЫ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (DCM)**

---

- |  |  |
|--|--|
| <p>(31) <b>62/106,571</b></p> <p>(32) <b>2015.01.22</b></p> <p>(33) <b>US</b></p> <p>(43) <b>2017.11.30</b></p> <p>(86) <b>PCT/US2016/014365</b></p> <p>(87) <b>WO 2016/118774 2016.07.28</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>МИОКАРДИА, ИНК. (US)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Ослоб Йохан, Обель Даниелль, Ким<br/>Дзае, Макдауэлл Роберт, Сун Юнхун,<br/>Сран Арвиндер, Чжун Минь (US)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Медведев В.Н. (RU)</b></p> | <p>(56) <b>WO-A2-2009011850</b><br/><b>EP-A1-2500345</b><br/><b>US-A1-2005250789</b><br/><b>US-A1-2010113377</b></p> |
|--|--|

- (57) Изобретение предусматривает новые соединения 4-метилсульфонилзамещенной пиперидинмочевины формулы (I), которые применимы для лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) и состояний, ассоциированных с лево- и/или правожелудочковой систолической дисфункцией или систолическим резервом. Описан синтез и характеристика соединений, а также композиции на основе соединений формулы (I) и способы лечения DCM и других форм заболеваний сердца.

**B1****036923****036923****B1**

### Предпосылки изобретения

Дилатационная кардиомиопатия (DCM) включает группу расстройств со стороны миокарда, которые приводят к дилатации левого желудочка и к систолической дисфункции (нарушение сокращения). DCM можно подразделить на ишемическую (обусловленную заболеванием коронарных артерий) или неишемическую (первичные заболевания миокарда). Далее по тексту DCM означает неишемические первичные заболевания миокарда. DCM может быть присвоен клинический диагноз "идиопатическая" DCM, если не может быть обнаружена идентифицируемая причина (помимо генетической). Идиопатическую DCM можно дополнительно разделить на подкатегории на основании того, может ли быть идентифицирована генетическая причина. Мутации в более чем 30 генах, включая гены саркомера, нарушают разнообразную группу белков миокарда, что приводит к проявлению фенотипа DCM. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что приблизительно 1 из 2500 человек общей популяции имеет идиопатическую DCM.

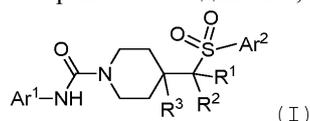
Мутации генов белков саркомера, которые приводят к DCM, являются высокопенетрантными, но наблюдается широкая вариабельность клинической степени тяжести и течения болезни. Некоторые генотипы ассоциированы с более злокачественным течением болезни, но наблюдаются значительные различия между и даже внутри семей, несущих одну и ту же мутацию. Как сообщается, несмотря на то, что у многих пациентов с DCM проявляются минимальные симптомы или же они отсутствуют в течение длительных периодов времени, DCM является прогрессирующим заболеванием со значительной кумулятивной нагрузкой, связанной с осложнениями и смертностью. Отличительным признаком DCM является дилатированный левый желудочек, более сферический по форме, нежели обычно, и со сниженной систолической функцией. У пациентов, как правило, присутствуют симптомы сердечной недостаточности: одышка, ортопноэ, непереносимость физической нагрузки, утомляемость, желудочно-кишечный дискомфорт и плохой аппетит. Признаки болезни, которые могут быть обнаружены, включают синусовую тахикардию, ритм галопа, шум митральной недостаточности, хрипы, взбухание яремных вен, гепатомегалию, периферический отек и холодные конечности. Как и в случае многих других расстройств, симптомы проявляют тенденцию к ухудшению с возрастом. Пациентомаршрут сопровождается госпитализациями при декомпенсированной сердечной недостаточности и повышенном риске наступления скороступижной коронарной смерти и смерти от застойной сердечной недостаточности.

Диагноз зависит от истории болезни и врачебного обследования. Плазменные биомаркеры, такие как натрийуретический пептид В-типа (BNP) или его N-концевой пропептид (NT-proBNP), могут помочь в диагностике и способе лечения DCM, особенно, чтобы отличить сердечную недостаточность от сопутствующего заболевания легких. Благодаря коронарографии можно определить, является ли сердечная недостаточность результатом ишемической этиологии. С помощью эндомикардиальной биопсии можно отличить DCM от процессов заболеваний, при которых может потребоваться альтернативный подход в способе лечения, таких как миокардит, болезнь накопления, саркоидоз или гемохроматоз.

Лекарственная терапия остается основным направлением в случае пациентов с DCM и сердечной недостаточностью. Бета-блокатор, ингибитор ACE или ARB, блокатор минералкортикоидных рецепторов и петлевые диуретики продолжают оставаться стандартными средствами для лечения симптомов сердечной недостаточности и снижения риска наступления смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и госпитализации по причине сердечной недостаточности. В случае пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 30% снизить вероятность наступления внезапной смерти по причине аритмии могут имплантируемые кардиовертер-дефибрилляторы (ICD). Кроме того, было показано, что у отдельных пациентов улучшить выживаемость без сердечной недостаточности позволяет сердечная ресинхронизирующая терапия (CRT). Несмотря на эти вмешательства, осложнения при сердечной недостаточности и смертность остаются высокими, а госпитализация по причине сердечной недостаточности остается наиболее распространенной причиной госпитализации у людей преклонного возраста. Настоящее изобретение предусматривает новые терапевтические средства и способы, при помощи которых устраняется неудовлетворенная потребность в улучшенном лечении DCM и связанных расстройств сердечно-сосудистой системы.

### Краткое описание изобретения

1. Согласно одному аспекту предусматривается соединение, характеризующееся формулой (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ar<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из пиридила, пиридазинила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,3-тиадиазолила, изотиазолила и тиазолила, каждый из которых является необязательно замещенным 1-3 R<sup>a</sup>;

Ar<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиразолила и пиразоло[1,5-а]пиридила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R<sup>b</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, F, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-дейтероалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкила; или необязательно R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут быть объединены с образованием C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-карбоциклического кольца, ко-

торое необязательно замещено одним или двумя атомами F;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H, F,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -дейтероалкила и  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила; или необязательно  $R^1$  и  $R^2$  могут быть объединены с образованием  $C_3$ - $C_5$ -карбоциклического кольца, которое необязательно замещено одним или двумя атомами F;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H и F;

каждый из  $R^a$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_1$ - $C_4$ -гидроксиалкила и  $-CONR^{a1}R^{a2}$ , при этом каждый из  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$  независимо выбран из группы, состоящей из H и  $C_1$ - $C_4$ -алкила, или необязательно  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$ , если присоединены к атому азота, объединены с образованием 4-6-членного кольца; или необязательно два заместителя  $R^a$  на смежных структурных элементах кольца объединены с образованием 5- или 6-членного кольца, имеющего 0, 1 или 2 структурных элемента кольца, выбранных из O, N и S; и

каждый из  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -дейтероалкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $-COR^{b1}$ , и 5- или 6-членного гетероарила, который необязательно замещен  $C_1$ - $C_4$ -алкилом, при этом каждый из  $R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо выбран из группы, состоящей из H и  $C_1$ - $C_4$ -алкила, или необязательно  $R^{b1}$  и  $R^{b2}$ , если присоединены к атому азота, объединены с образованием 4-6-членного кольца; или необязательно два заместителя  $R^b$  на смежных структурных элементах кольца объединены с образованием 5- или 6-членного кольца, имеющего 0, 1 или 2 структурных элемента кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S.

2. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где  $Ag^1$  представляет собой изоксазол.

3. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где  $Ag^2$  представляет собой пиразол.

4. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где  $Ag^1$  представляет собой изоксазол и  $Ag^2$  представляет собой пиразол.

5. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение по любому из предыдущих аспектов или его фармацевтически приемлемую соль, где  $Ag^2$  необязательно замещен 1-3  $R^b$ .

6. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение по предыдущему аспекту или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^b$  выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси и  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкокси.

7. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение по любому из аспектов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H, F и  $CH_3$ .

8. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение по любому из аспектов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H, F и  $CH_3$ .

9. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение формулы (I) по любому из аспектов 1-4 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^3$  представляет собой H,  $R^1$  представляет собой  $CH_3$  и  $R^2$  представляет собой F.

10. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 9 или его фармацевтически приемлемую соль, где атом углерода, несущий  $R^1$  и  $R^2$ , имеет стереохимическую R-конфигурацию.

11. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно любому из аспектов 1-4 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^1$  и  $R^2$  не являются одинаковыми, и по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^2$  выбран из F и  $CH_3$ .

12. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 11 или его фармацевтически приемлемую соль, где атом углерода, несущий  $R^1$  и  $R^2$ , имеет стереохимическую R-конфигурацию.

13. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 1 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $Ag^1$  представляет собой 4-пиридинил, и  $Ag^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3  $R^b$ .

14. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 13 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^3$  представляет собой H, и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой F.

15. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 13 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^3$  представляет собой H, и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ .

16. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 13 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^3$  представляет собой H,  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ , и  $R^2$  представляет собой F.

17. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 16 или его фармацевтически приемлемую соль, где атом углерода, несущий  $R^1$  и  $R^2$ , имеет стереохимическую R-конфигурацию.

18. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 1 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $Ag^1$  представляет собой 4-пиридазинил, и  $Ag^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3  $R^b$ .

19. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 18 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^3$  представляет собой H, и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой F.

20. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 18 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^3$  представляет собой H, и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ .

21. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 18 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^3$  представляет собой H,  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ , и  $R^2$  представляет собой F.

22. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 21 или его фармацевтически приемлемую соль, где атом углерода, несущий  $R^1$  и  $R^2$ , имеет стереохимическую R-конфигурацию.

23. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^1$  выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-5-ила, изотиазол-5-ила и тиазол-5-ила, каждый из которых необязательно замещен одним  $R^a$ .

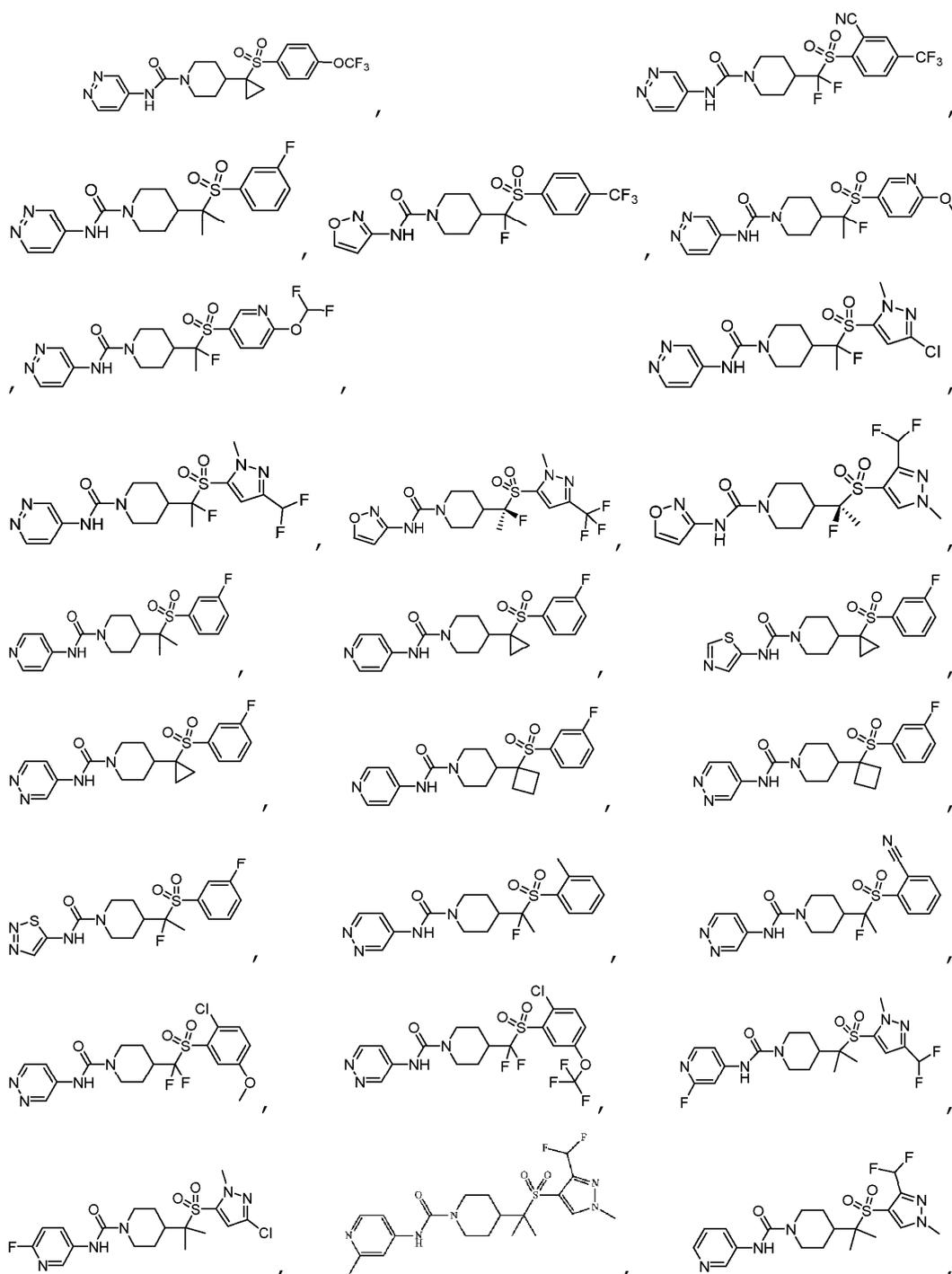
24. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 23 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^3$  представляет собой H, и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой F.

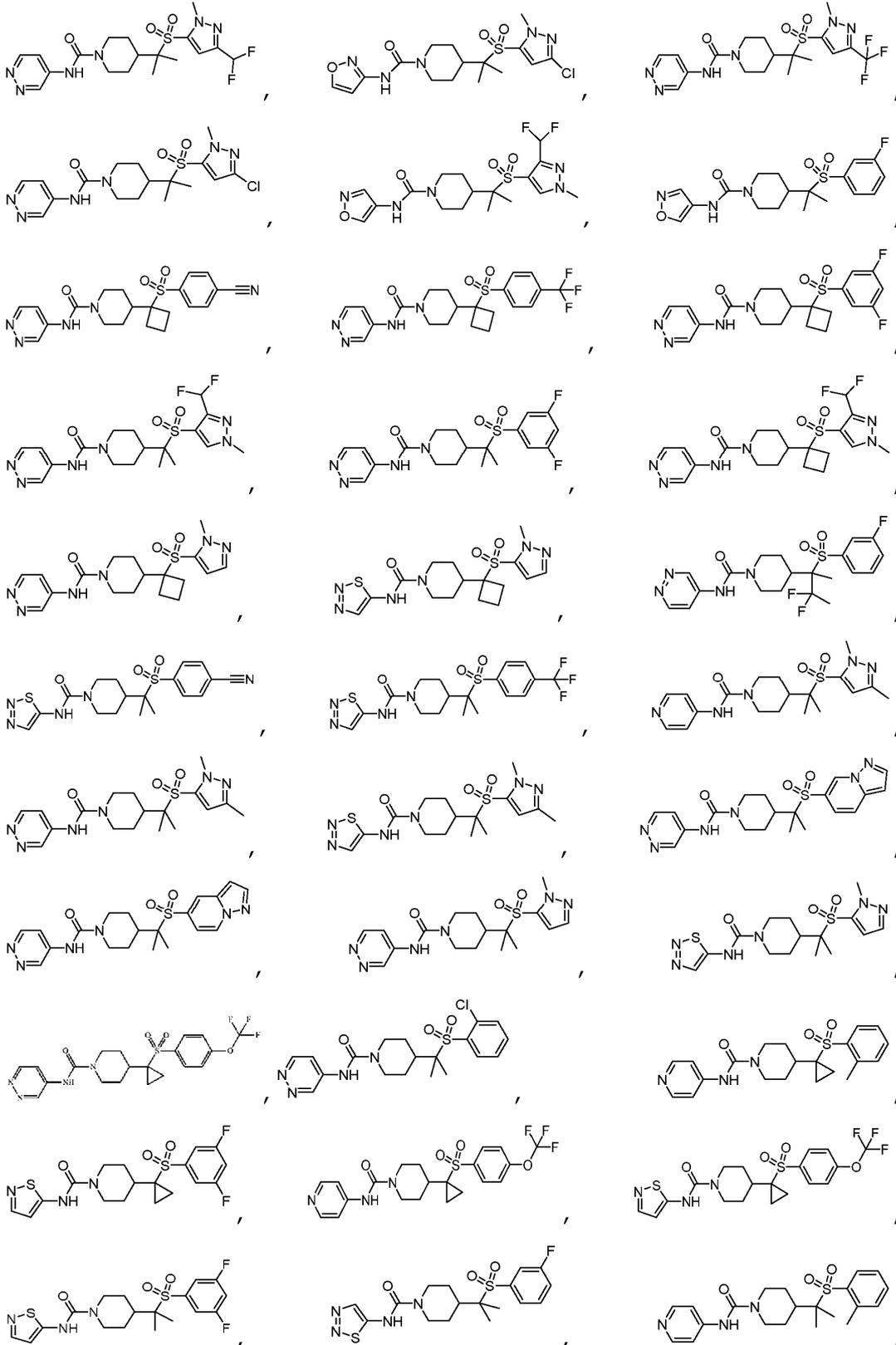
25. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H, и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ .

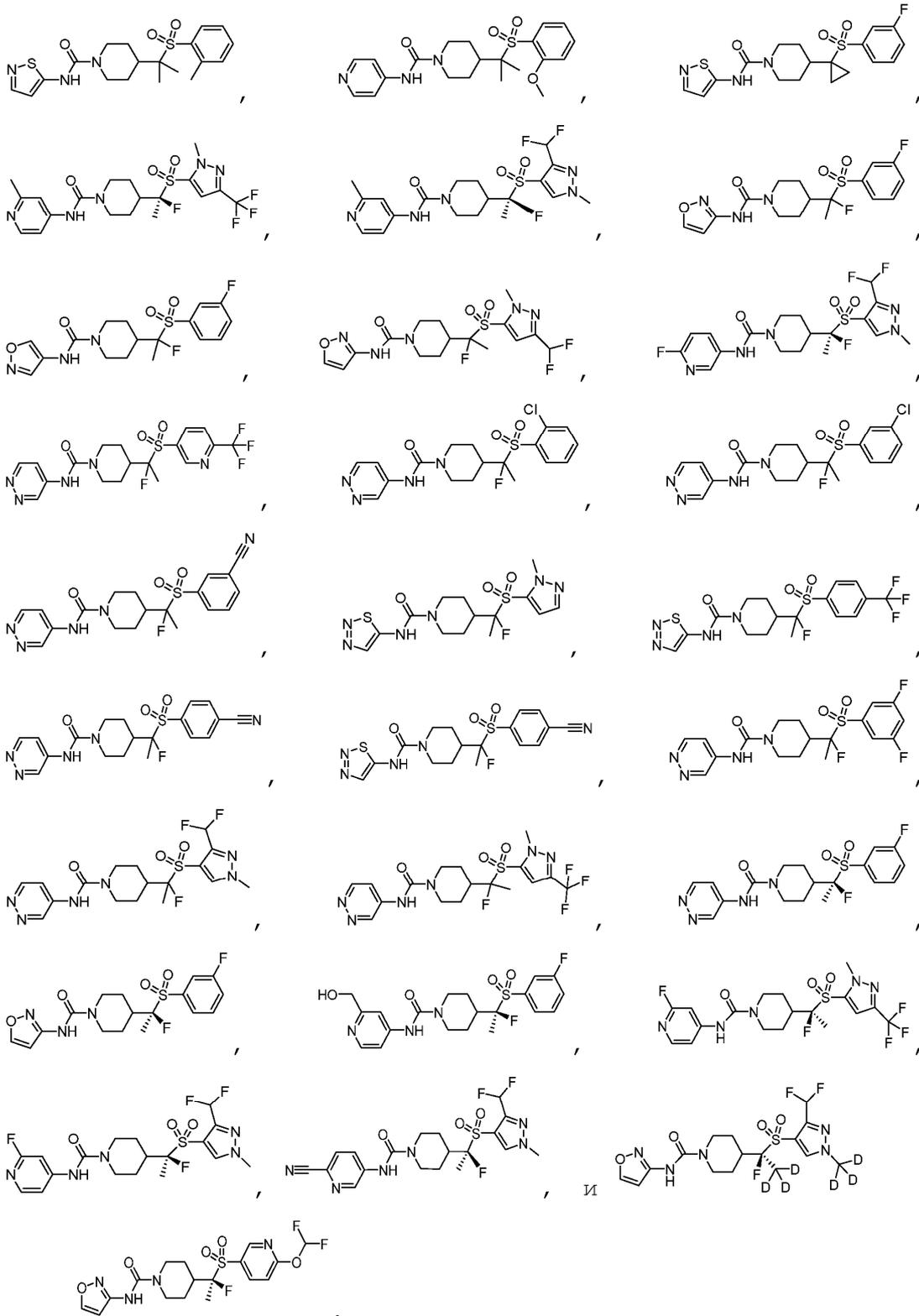
26. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 23 или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^3$  представляет собой H,  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ , и  $R^2$  представляет собой F.

27. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 26 или его фармацевтически приемлемую соль, где атом углерода, несущий  $R^1$  и  $R^2$ , имеет стереохимическую R-конфигурацию.

28. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 1 или его фармацевтически приемлемую соль, выбранная из группы, состоящей из

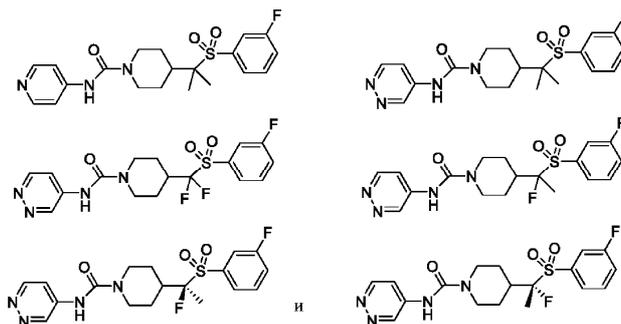






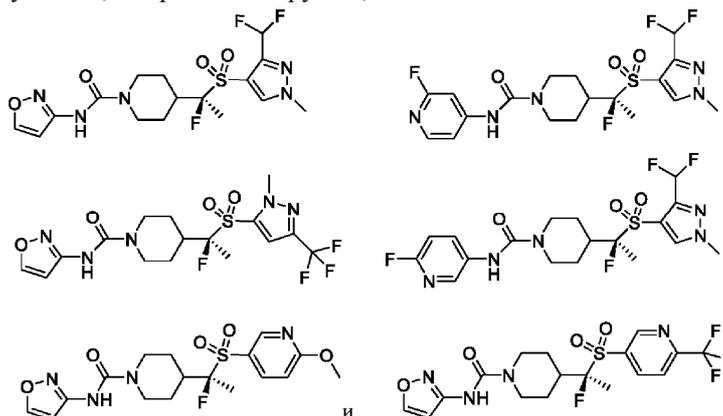
или фармацевтически приемлемой соли любого одного из указанных соединений.

29. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 1 или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из



или фармацевтически приемлемой соли любого одного из указанных соединений.

30. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 1 или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из

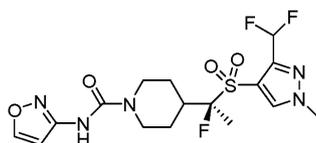


или фармацевтически приемлемой соли любого одного из указанных соединений.

31. В другом аспекте изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по любому из аспектов 1-30 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

32. В другом аспекте изобретение предусматривает способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из аспектов 1-30.

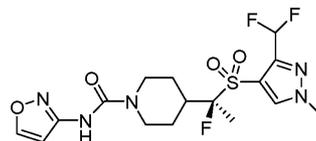
33. В другом аспекте изобретение предусматривает способ согласно аспекту 32, где соединение имеет структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

34. В другом аспекте изобретение предусматривает способ лечения систолической дисфункции или уменьшения систолического резерва, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-30.

35. В другом аспекте изобретение предусматривает способ согласно аспекту 34, где соединение имеет структуру



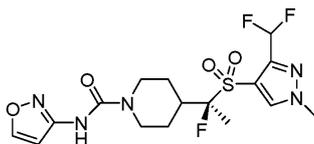
или его фармацевтически приемлемая соль.

36. В другом аспекте изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из систолической дисфункции, диастолической дисфункции, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), хронической сердечной недостаточности и острой сердечной недостаточности, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из аспектов 1-30 или его фармацевтически приемлемой соли.

37. В другом аспекте изобретение предусматривает способ согласно аспекту 36, где заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса HFrEF.

38. В другом аспекте изобретение предусматривает способ согласно аспекту 36, где соединение

имеет структуру

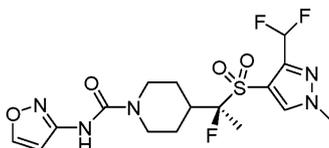


или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Способ лечения заболевания или нарушения, характеризующегося систолической дисфункцией левого желудочка или пониженной способностью переносить физическую нагрузку включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-30 или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с терапевтическими для лечения сердечной недостаточности.

40. В другом аспекте изобретение предусматривается способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) или нарушения сердечно-сосудистой системы с патофизиологическим признаком, ассоциированным с DCM, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из аспектов 1-30, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительно включающий введение средства выбранного из группы, состоящей из ингибитор АСЕ, блокатора рецепторов ангиотензина (ARB),  $\beta$ -блокатора, антагониста рецепторов альдостерона, ингибитора нейтральной эндопептидазы); средства с положительным инотропным действием, диуретика, вазодилатора, блокатора кальциевого канала, ингибитора фосфодиэстеразы, антагониста рецепторов эндотелина, ингибитора ренина, модулятора гладкомышечного миозина и блокатора минералкортикоидных рецепторов.

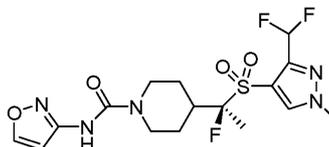
41. В другом аспекте изобретение предусматривает способ согласно аспекту 40, где соединение имеет структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

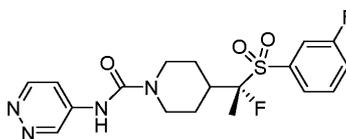
42. В другом аспекте изобретение предусматривает способ согласно аспекту 40, где указанное средство является бета-блокатором.

43. В другом аспекте изобретение предусматривает способ согласно аспекту 42, где соединение имеет структуру



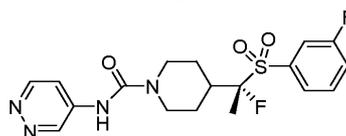
или его фармацевтически приемлемая соль.

44. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 1, имеющее структуру



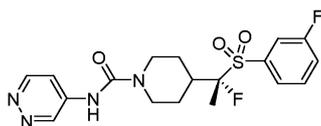
или его фармацевтически приемлемая соль.

45. В другом аспекте изобретение предусматривает фармацевтическую композицию согласно аспекту по п.31, включающая соединение, имеющее структуру



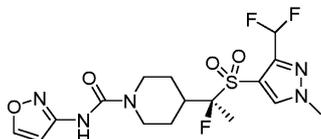
или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

46. В другом аспекте изобретение предусматривает способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) согласно аспекту 40, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру



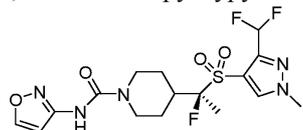
или его фармацевтически приемлемую соль.

47. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 1, имеющее структуру



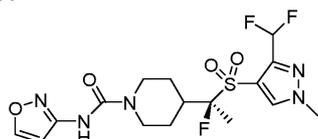
или его фармацевтически приемлемая соль.

48. В другом аспекте изобретение предусматривает фармацевтическую композицию согласно аспекту по п.31, включающую соединение, имеющее структуру



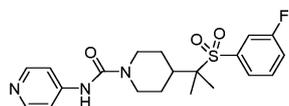
или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

49. В другом аспекте изобретение предусматривает способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) согласно аспекту 35, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру



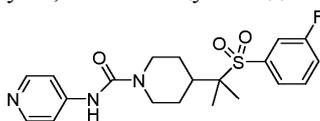
или его фармацевтически приемлемой соли.

50. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 1, имеющее структуру



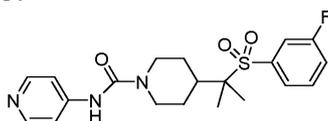
или его фармацевтически приемлемая соль.

51. В другом аспекте изобретение предусматривает Фармацевтическую композицию для активации кардиального миозина согласно аспекту 29, включающую соединение, имеющее структуру



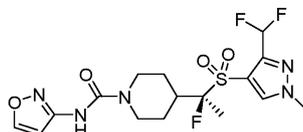
или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

52. В другом аспекте изобретение предусматривает способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) согласно аспекту 35, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру



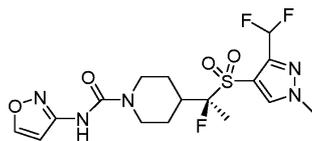
или его фармацевтически приемлемой соли.

53. В другом аспекте изобретение предусматривает способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) согласно аспекту 35, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру



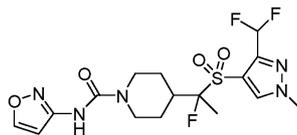
или его фармацевтически приемлемой соли.

54. В другом аспекте изобретение предусматривает способ лечения заболевания или расстройства согласно аспекту 36, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру



или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание или расстройство представляет собой сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса HFtEF.

55. В другом аспекте изобретение предусматривает соединение согласно аспекту 1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1A, 1B, 1C, 1D и 1E представлены схематические пути синтеза соединений или фармацевтически приемлемых солей, описанных в данном документе.

#### Подробное описание изобретения

##### I. Общие положения.

Было обнаружено, что ряд 4-метилсульфонилзамещенных пиперидинмочевин и их фармацевтически приемлемых солей усиливают сократимость за счет увеличения отделения фосфата от миозина без продления систолы или сокращения диастолы. Таким образом, данные соединения могут улучшать систолическую функцию у пациентов, страдающих DCM, что помогает преодолевать истощающую одышку при физической нагрузке и утомляемость, которые часто сопровождают заболевание. Данные соединения также можно применять для лечения других расстройств сердечно-сосудистой системы, характеризующихся уменьшенным сердечным выбросом.

##### II. Определения.

В контексте данного документа термин "алкил" означает неразветвленный или разветвленный, насыщенный алифатический радикал с указанным количеством атомов углерода. Алкил может включать любое количество атомов углерода, а именно C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub> и C<sub>5-6</sub>. Например, C<sub>1-6</sub>алкил включает без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил и т.д. Алкил может относиться к алкильным группам, имеющим вплоть до 20 атомов углерода, таким как, но без ограничения, гептил, октил, нонил, децил и т.д. Если не указано иное, алкильные группы являются незамещенными. "Замещенная алкильная" группа может быть замещена одним или несколькими фрагментами, выбранными из галогена, гидроксид, амино, алкиламино, нитро, циано и алкокси.

В контексте данного документа термины "галоген" и "галогенид" означают фтор, хлор, бром и йод.

В контексте данного документа термин "фармацевтически приемлемый" означает вещество, совместимое с соединением по настоящему изобретению, а также с другими ингредиентами, с которыми составляют соединение. Кроме того, фармацевтически приемлемое вещество не является вредным для пациента, получающего это вещество.

В контексте данного документа термин "соль" означает соль кислоты или основания соединения по настоящему изобретению. Фармацевтически приемлемые соли можно получать, например, из неорганических кислот (соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и т.п.), органических кислот (уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и т.п.) и ионов четвертичного аммония. Следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли нетоксичны. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, включенном в данный документ посредством ссылки.

Нейтральная форма соединения может быть восстановлена путем взаимодействия соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным образом. Исходная форма соединения отличается от различных форм солей по некоторым физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли являются эквивалентными исходной форме соединения в рамках настоящего изобретения.

Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; подразумевается, что все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и отдельные изомеры (например, отдельные энантиомеры) охвачены объемом настоящего изобретения. Если представлено пространственное изображение, то оно предназначено для

обозначения соединения, в случае которого присутствует один из изомеров и практически отсутствует другой изомер. Фраза "практически отсутствует" другой изомер указывает на отношение двух изомеров в представленном стереохимическом центре по меньшей мере 70/30, более предпочтительно 80/20, 90/10, или 95/5, или больше. В некоторых вариантах осуществления один из изомеров будет присутствовать в количестве по меньшей мере 99%.

Соединения по настоящему изобретению также могут содержать несвойственные пропорции атомных изотопов на одном или нескольких атомах, которые составляют данные соединения. Несвойственные пропорции изотопа могут определяться диапазоном от количества, обнаруженного в природе, до количества, состоящего на 100% из рассматриваемого атома. Например, соединения могут включать в себя радиоактивные изотопы, такие как тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), или нерадиоактивные изотопы, такие как дейтерий ( $^2\text{H}$ ) или углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ). Такие изотопные вариации могут предусматривать дополнительные применения тех из них, что описаны в других разделах в рамках данной заявки. К примеру, изотопные варианты соединений по настоящему изобретению могут найти дополнительное применение, в том числе, но без ограничения, в качестве диагностических и/или визуализирующих реактивов или в качестве цитотоксических/радиотоксических терапевтических средств. Кроме того, изотопные варианты соединений по настоящему изобретению могут обладать измененными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, которые могут способствовать повышению безопасности, переносимости или эффективности в ходе проведения лечения. Подразумевается, что все изотопные вариации соединений по настоящему изобретению, будь они радиоактивными или нет, охвачены объемом настоящего изобретения. Если конкретно назван, например,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-дейтероалкил}$  - термин означает алкильную группу с указанным количеством атомов углерода и атомами водорода, замещенными дейтерием в количестве от одного до пердейтеро-формы, где замещение дейтерием превышает естественное содержание дейтерия - как правило, замещение дейтерием составляет 50, 60, 70, 80, 90, 95% или больше. Примерами  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-дейтероалкила}$  являются  $-\text{CD}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CD}_3$ ,  $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$  и т.п.

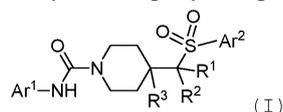
В контексте данного документа термин "фармацевтическая композиция" означает продукт, содержащий соединение по настоящему изобретению, наполнитель, определенный в данном документе, и другие необязательные ингредиенты в установленных количествах, а также любой продукт, прямо или косвенно образующийся в результате объединения установленных ингредиентов в установленных количествах.

В контексте данного документа термин "наполнитель" означает вещество, способствующее введению активного средства субъекту. Фармацевтические наполнители, применимые в настоящем изобретении, включают, но без ограничения, связывающие вещества, заполняющие вещества, разрыхлители, скользящие вещества, вещества для формирования оболочки, подсластители, ароматизаторы и красители. Для специалиста в данной области будет очевидно, что могут быть применимыми и другие наполнители.

В контексте данного документа термины "лечить", "лечение" и "проведение лечения" означают любые признаки успешного лечения или уменьшения патологии, повреждения, состояния или симптома, связанных с дилатационной кардиомиопатией, в том числе любые объективные и субъективные параметры, такие как смягчение; ремиссия; ослабление симптомов; обеспечение лучшей переносимости пациентом патологии, повреждения, состояния или симптома; снижение частоты или продолжительности патологии, повреждения, состояния или симптома; или, в некоторых ситуациях, предупреждение возникновения патологии, повреждения, состояния или симптома. Такое лечение или уменьшение может быть основано на любом объективном или субъективном параметре; в том числе, например, результате клинического обследования.

### III. Соединения.

Согласно одному аспекту в данном документе предусмотрены соединения с формулой:



или их фармацевтически приемлемая соль, где

$\text{Ar}^1$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий в качестве структурного элемента кольца по меньшей мере один атом азота; и который является необязательно замещенным 1-3  $\text{R}^a$ ;

$\text{Ar}^2$  представляет собой 5-10-членный арил или гетероарил, который необязательно замещен 1-5  $\text{R}^b$ ;

каждый из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  независимо представляет собой структурный элемент, выбранный из группы, состоящей из H, F,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-дейтероалкила}$  и  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-галогеналкила}$ ; или необязательно  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  могут быть объединены с образованием  $\text{C}_3\text{-C}_5\text{-карбоциклического}$  кольца, которое необязательно замещено одним или двумя атомами F;

$\text{R}^3$  представляет собой структурный элемент, выбранный из группы, состоящей из H, F, OH и  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$ ;

каждый из  $\text{R}^a$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, гидроксила,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-галогеналкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-гидроксиалкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-галогеналкокси}$ ,  $-\text{COR}^{\text{a}1}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}1}$ ,

$-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}1}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$  и  $-\text{CONR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$ , при этом каждый из  $\text{R}^{\text{a}1}$  и  $\text{R}^{\text{a}2}$  независимо выбран из группы, состоящей из H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкила, или необязательно  $\text{R}^{\text{a}1}$  и  $\text{R}^{\text{a}2}$ , если присоединены к атому азота, объединены с образованием 4-6-членного кольца; или необязательно два заместителя  $\text{R}^{\text{b}}$  на смежных структурных элементах кольца объединены с образованием 5- или 6-членного кольца, имеющего 0, 1 или 2 структурных элемента кольца, выбранных из O, N и S; и

каждый из  $\text{R}^{\text{b}}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, гидроксила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -дейтероалкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -галогеналкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -галогеналкокси,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкила,  $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ ,  $-\text{COR}^{\text{b}1}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{b}1}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}1}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ ,  $-\text{CONR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$  и 5- или 6-членного гетероарила, который необязательно замещен  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкилом, при этом каждый из  $\text{R}^{\text{b}1}$  и  $\text{R}^{\text{b}2}$  независимо выбран из группы, состоящей из H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкила, или необязательно  $\text{R}^{\text{b}1}$  и  $\text{R}^{\text{b}2}$ , если присоединены к атому азота, объединены с образованием 4-6-членного кольца; или необязательно два заместителя  $\text{R}^{\text{b}}$  на смежных структурных элементах кольца объединены с образованием 5- или 6-членного кольца, имеющего 0, 1 или 2 структурных элемента кольца, выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{Ar}^1$  выбран из группы, состоящей из пиридила, пиридазинила, оксазолила, изоксазолила, пирозолила, 1,2,3-тиадиазолила, изотиазолила и тиазолила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2  $\text{R}^{\text{a}}$ .

В других вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{Ar}^2$  выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила и пирозолила, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $\text{R}^{\text{b}}$ . В некоторых из этих вариантов осуществления  $\text{R}^{\text{b}}$  выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -галогеналкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкокси и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -галогеналкокси.

В еще одних вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^1$  выбран из группы, состоящей из H, F и  $\text{CH}_3$ .

В еще нескольких других вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из H, F и  $\text{CH}_3$ .

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$ , взятые вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, образуют циклопропановое или циклобутановое кольцо.

В других вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляет собой F.

В других вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ , и один из  $\text{R}^1$  или  $\text{R}^2$ , выбранный из F и  $\text{CH}_3$ , образует четвертичный хиральный центр.

В других вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ , и один из  $\text{R}^1$  или  $\text{R}^2$ , выбранный из F и  $\text{CH}_3$ , образует четвертичный хиральный центр с R-конфигурацией.

В еще одних вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^3$  представляет собой H или F.

В некоторых конкретных вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{Ar}^1$  представляет собой 4-пиридирил, а  $\text{Ar}^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3  $\text{R}^{\text{b}}$ . В еще нескольких других вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой H, и каждый из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляет собой F. В еще одних вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой H, а каждый из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{CH}_3$ . В других вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой H,  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{CH}_3$ , а  $\text{R}^2$  представляет собой F.

В других конкретных вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{Ar}^1$  представляет собой 4-пиридазинил, а  $\text{Ar}^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3  $\text{R}^{\text{b}}$ . В еще нескольких других вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой H, а каждый из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляет собой F. В еще одних вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой H, а каждый из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{CH}_3$ . В других вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой H,  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{CH}_3$ , а  $\text{R}^2$  представляет собой F.

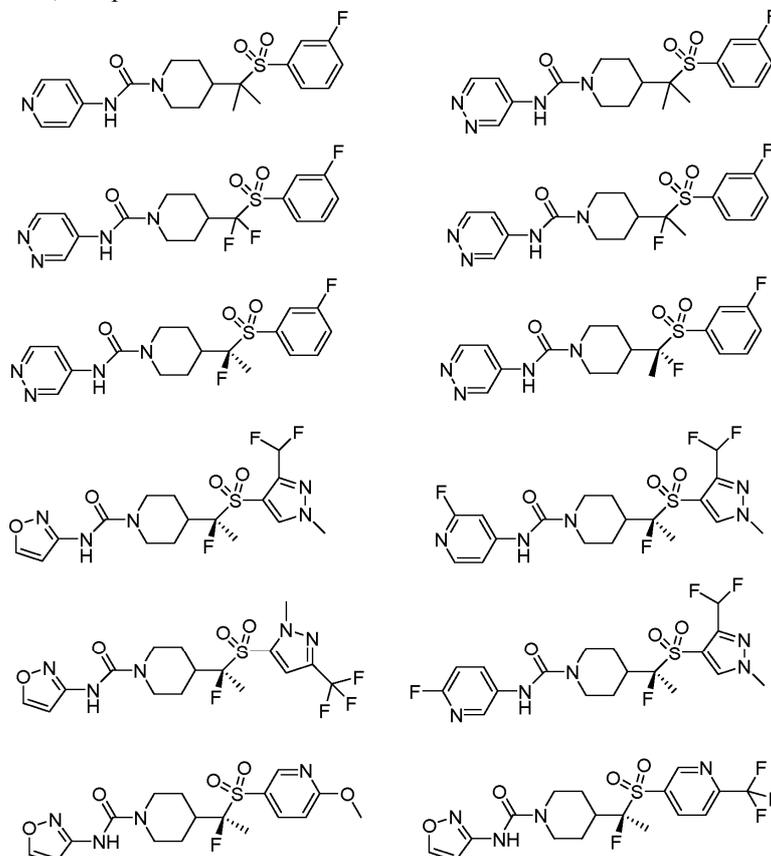
В еще нескольких других конкретных вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{Ar}^1$  выбран из группы, состоящей из оксазол-5-ила, изоксазол-3-ила, изоксазол-4-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, 1,2,3-тиадиазол-5-ила, изотиазол-5-ила и тиазол-5-ила, каждый из которых необязательно замещен одним  $\text{R}^{\text{a}}$ . В еще нескольких других вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой H, а каждый из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляет собой F. В еще одних вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой H, а каждый из  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{CH}_3$ . В других вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой H,  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{CH}_3$ , а  $\text{R}^2$  представляет собой F.

В других выбранных вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  не являются одинаковыми, и по меньшей мере один из  $\text{R}^1$  и

$R^2$  представляет собой F или  $CH_3$  с образованием хирального центра при атоме углерода, несущем  $R^1$  и  $R^2$ , что имеет R-конфигурацию.

В некоторых выбранных вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, выбранные из табл. 2 и характеризующиеся уровнем активности ++ или +++.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль, выбранные из:



Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, предусмотренные в данном документе, могут иметь любое сочетание групп  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$ ,  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^b$ ,  $R^{b1}$  и  $R^{b2}$ , перечисленных выше. Выбранные варианты осуществления, перечисленные, например, для  $R^2$ , можно сочетать с любым из выбранных вариантов осуществления, перечисленных для  $R^1$ , которые, в свою очередь, можно сочетать с любым из выбранных вариантов осуществления, перечисленных для  $R^3$ , или  $Ar^1$ , или  $Ar^2$ .

Соединения формулы (I) можно получать при помощи способов, которые в общих чертах изложены на фиг. 1A, 1B и 1C, или как предусмотрено в примерах и изложено в табл. 1. Специалисту в данной области будет понятно, что соединения по настоящему изобретению можно получать с применением других способов синтеза, в том числе превращений, описанных, например, в LaRock (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Wiley, 1999), в качестве замен тех превращений, что предусмотрены в примерах.

#### IV. Композиции.

Согласно другому аспекту в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Композиции применимы для лечения дилатационной кардиомиопатии у людей и других субъектов.

Фармацевтические композиции для введения соединений или их фармацевтически приемлемых солей, предусмотренных в данном документе, могут быть легко представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любым из способов, известных в области фармацевтики и доставки лекарственных средств. Все способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, содержащим один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом, фармацевтические композиции получают путем однородного и равномерного объединения активного ингредиента с жидким носителем или мелкодисперсным твердым носителем или и тем, и другим, а затем, при необходимости, придания продукту формы необходимого состава. В фармацевтическую композицию активное средство, как правило, включают в количестве, достаточном для усиления сократимости миокарда (т.е. уменьшения систолической дисфункции при DCM) и улучшения или не ухудшения расслабления левого желу-

дочка во время диастолы. Такое улучшенное расслабление может облегчать симптомы дилатационной кардиомиопатии и диастолической дисфункции другой этиологии, как например, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF). Это также может смягчать последствия диастолической дисфункции, вызванной нарушением коронарного кровотока, с улучшением коронарного кровотока, что выступает в качестве дополнительного средства при стенокардии и ишемической болезни сердца. Также это может оказывать положительное действие в отношении лечебного ремоделирования левого желудочка при DCM и других причинах дисфункции левого желудочка вследствие ишемической болезни сердца или хронической перегрузки объемом или давлением, например, при инфаркте миокарда, пороке клапана сердца или системной гипертензии.

Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в любой форме, пригодной для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, таблеток для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов, настоев, растворов, буккальных пластырей, геля для перорального применения, жевательной резинки, жевательных таблеток, шипучего порошка и шипучих таблеток. Предназначенные для перорального применения композиции можно получать в соответствии с любым способом, известным в области получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов, с целью обеспечения фармацевтически привлекательных и приятных на вкус препаратов. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, пригодными для изготовления таблеток. Эти наполнители могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как целлюлозу, диоксид кремния, оксид алюминия, карбонат кальция, глюкозу, маннит, сорбит, лактозу, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие или разрыхляющие средства, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например, PVP, целлюлозу, PEG, крахмал, желатин или гуммиарабик, и скользящие вещества, например, стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут быть не покрыты оболочкой, или же могут быть покрыты оболочкой, растворимой в кишечнике или иного вида, с помощью известных способов для замедления распада или всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения пролонгированного действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал с замедленным по времени распадом, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Также они могут быть покрыты оболочкой с образованием осмотических таблеток для терапевтического применения с контролируемым высвобождением.

Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с твердым инертным разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или маслянистой средой, например, арахисовым маслом, вазелиновым маслом или оливковым маслом. Кроме того, эмульсии можно получать с помощью ингредиента, не смешивающегося с водой, например, масел, и стабилизировать с помощью поверхностно-активных веществ, таких как моноглицериды, сложные эфиры PEG и т.п.

Водные суспензии содержат активные материалы в смеси с наполнителями, пригодными для изготовления водных суспензий. Такие наполнители представляют собой суспендирующие средства, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакант и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие средства могут представлять собой встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, стеарат полиоксиэтилена, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например, гептадекаэтиленоксигэтанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например, этил, или *n*-пропил, *p*-гидроксibenзоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии можно составлять путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как вазелиновое масло. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как упомянутые выше, и ароматизаторы можно добавлять для получения приятного на вкус препарата для перорального применения. Эти композиции можно сохранять с помощью добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для получения водной суспензии путем добавления воды, предусматривают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Пригодные диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства представлены в качестве примеров, уже

упомянутых выше. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, также могут быть в форме эмульсий типа "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий вазелин, или их смеси. Пригодные эмульгирующие вещества могут представлять собой камеди, встречающиеся в природе, например, гуммиарабик или трагакант, фосфатиды, встречающиеся в природе, например, соевые, лецитин, и сложные эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизаторы.

Сиропы и настои можно составлять с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы также могут содержать смягчительное средство, консервант, ароматизаторы и красители. Растворы для перорального применения можно получать в комбинации, например, с циклодекстрином, PEG и поверхностно-активными веществами.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме стерильной инъекционной водной или маслянистой суспензии. Такую суспензию можно составлять согласно тому, что известно из уровня техники, с применением пригодных диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые были указаны выше. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым средам и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью можно использовать любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъекционных препаратов находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, предусмотренные в данном документе, можно также вводить в форме суппозитория для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции можно получать путем смешивания лекарственного средства с пригодным наполнителем, не вызывающим раздражение, который является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре в прямой кишке, и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао и полиэтиленгликоли. Кроме того, соединения можно вводить с помощью доставки глазным путем посредством растворов или мазей. Более того, трансдермальную доставку рассматриваемых соединений можно осуществлять с помощью ионтофоретических пластырей и т.п. Для местного применения используют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединения или их фармацевтически приемлемые соли, предусмотренные в данном документе. В контексте данного документа местное нанесение также подразумевает применение промываний и полосканий рта.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть связанными с носителем, который представляет собой пригодный полимер для носителей для целенаправленной доставки лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитиновой кислоты. Помимо всего прочего соединения или их фармацевтически приемлемые соли, предусмотренные в данном документе, могут быть связанными с носителем, который представляет собой биоразлагаемый полимер, используемый для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, такой как полимолочная кислота, полиглицолевая кислота, сополимеры полимолочной и полиглицолевой кислоты, поли-эпсилон-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и шитые или амфифильные блок-сополимеры гидрогелей. Из полимеров и полупроницаемых полимерных матриц могут быть образованы изделия определенной формы, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и т.п.

V. Способы лечения расстройств сердечно-сосудистой системы.

Мутации, которые приводят к DCM, вызывают существенные нарушения механизмов действия миозина. Эффекты этих мутаций проявляются посредством различных механизмов, в зависимости от их локализации в гене миозина. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения или их фармацевтически приемлемые соли, предусмотренные в данном документе, могут непосредственно связываться с мутантными белками саркомера и корректировать их аномальное функционирование, как посредством цис-действия (путем влияния на ту же самую специфическую функцию), так и посредством транс-действия (путем изменения дополняющей функции). Как таковые, они могут обеспечивать терапевтический эффект для пациентов с DCM путем устранения гипосохранения и/или ухудшенного расслабления, ассоциированных с этим заболеванием. Кроме того, те соединения, которые усиливают систолическую функцию, перспективны в лечении широкого спектра расстройств, при которых симптомы и/или клинические исходы связаны со систолической дисфункцией (лево- или правосторонняя

сердечная недостаточность) или снижением систолического резерва (например, HFpEF).

Соответственно, настоящее изобретение предусматривает способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) или нарушения сердечно-сосудистой системы с одним или несколькими патофизиологическими признаками, ассоциированными с DCM, такого как нарушения со систолической дисфункцией или снижением систолического резерва. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут изменять естественное течение DCM и других заболеваний, а не просто временно облегчать симптомы. Механизмы, обеспечивающие клиническую пользу для пациентов с DCM, могут распространяться и на пациентов с другими формами заболевания сердечно-сосудистой системы, характеризующимися аналогичной патофизиологией, с очевидным влиянием наследственного фактора или без него. Например, эффективное лечение DCM путем улучшения сокращения желудочка, также может быть эффективным для более широкой популяции, характеризующейся систолической дисфункцией. Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут специфическим образом целенаправленно воздействовать на первопричины состояний или оказывать действие на другие последующие пути. Соответственно, соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также могут оказывать положительное действие в отношении пациентов, страдающих сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF), HFpEF, хронической застойной сердечной недостаточностью, острой сердечной недостаточностью, правосторонней (или правожелудочковой) сердечной недостаточностью, острой сердечной слабостью и находящихся на инотропной поддержке после операции на сердце. Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут потенциально улучшать сердечную деятельность в следующих сегментах пациентов: с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, генетически определенной или семейной дилатационной кардиомиопатией, ишемической или постинфарктной кардиомиопатией, вирусной кардиомиопатией или миокардитом, токсическими кардиомиопатиями (например, после антрациклиновой противоопухолевой терапии), метаболическими кардиомиопатиями (в сочетании с ферментозаместительной терапией), диастолической сердечной недостаточностью (с уменьшенным систолическим резервом), правосторонней сердечной недостаточностью, обусловленной легочной гипертензией, и дисфункцией желудочка, обусловленной сердечно-сосудистой хирургией с помощью обходного шунтирования. Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также могут улучшать лечебное желудочковое обратное ремоделирование при дисфункции левого желудочка, обусловленной ишемией или перегрузкой объемом или давлением; например, при инфарктах миокарда, хронической митральной недостаточности, хроническом стенозе аорты или хронической системной гипертензии. Посредством снижения давления заполнения левого желудочка данные соединения могут ослаблять симптом одышки и снижать риск возникновения отека легких и дыхательной недостаточности. Сокращение или устранение функциональной митральной недостаточности и/или снижение давления в левом предсердии может снизить риск возникновения пароксизмальной или постоянной формы фибрилляции предсердий, и, вместе с тем, снизить связанный с этим риск возникновения артериальных тромбоэмболических осложнений, в том числе, но без ограничения, эмболического инсульта с вовлечением артерий большого мозга. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут снижать тяжесть состояния при хронической ишемии, ассоциированной с DCM, и, таким образом, снижать риск наступления внезапной сердечной смерти (SCD) или ее аналогов у пациентов с имплантируемыми кардиовертер-дефибрилляторами (частые и/или повторяющиеся разряды ICD) и/или необходимость в потенциально токсичных антиаритмических лекарственных препаратах. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезными для снижения или устранения необходимости в сопутствующих лекарственных препаратах вместе со связанной с ними потенциальной токсичностью, межлекарственными взаимодействиями и/или побочными эффектами. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут уменьшать интерстициальный миокардиальный фиброз и/или замедлять прогрессирование, останавливать развитие или вызывать регрессию ригидности левого желудочка и диастолической дисфункции.

В зависимости от заболевания, которое подлежит лечению, и состояния субъекта, соединения или их фармацевтически приемлемые соли, предусмотренные в данном документе, можно вводить перорально, парентерально (например, с помощью внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, ICV, интрацестеральной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или имплантата), путем имплантации (например, в случае, если соединение находится в сочетании со стентом), с помощью ингаляционного раствора для распыления, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным путем введения, и при этом они могут быть составлены отдельно или вместе с получением составов подходящей единицы дозирования, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и среды, соответствующие каждому пути введения.

При проведении лечения или предупреждении состояний, в случае которых требуется улучшенное сокращение желудочков без ухудшения диастолического расслабления, соответствующий уровень дозы, как правило, будет составлять от приблизительно 0,001 до 100 мг на кг массы тела пациента в день, и при этом ее можно вводить в виде единичных или многократных доз. Предпочтительно, чтобы уровень дозы

составлял от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мг/кг в день; более предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 10 мг/кг в день. Подходящий уровень дозы может составлять от приблизительно 0,01 до 25 мг/кг в день, от приблизительно 0,05 до 10 мг/кг в день или от приблизительно 0,1 до 5 мг/кг в день. В пределах этого диапазона доза может составлять 0,005-0,05, 0,05-0,5 или 0,5-5,0 мг/кг в день. Для перорального введения композиции предпочтительно получают в форме таблеток, содержащих от 1,0 до 1000 мг активного ингредиента, в частности, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 мг активного ингредиента для подбора дозы, исходя из симптомов у пациента, подлежащего лечению. Соединения можно вводить согласно схеме приема 1-4 раза в день, предпочтительно один или два раза в день.

Тем не менее, следует понимать, что определенный уровень дозы или частота введения дозы для любого конкретного пациента может варьировать и будет зависеть от ряда факторов, в том числе от активности используемого определенного соединения, метаболической стабильности и продолжительности действия этого соединения, возраста, массы тела, наследственных характеристик, общего состояния здоровья, пола и диеты субъекта, а также от способа и времени введения, скорости выведения, сочетания с лекарственными средствами и тяжести конкретного состояния у субъекта, лечение которого осуществляется.

Предусмотренные в данном документе соединения и композиции можно применять в сочетании с другими лекарственными средствами, применяемыми для лечения, предупреждения, устранения или уменьшения выраженности заболеваний или состояний, при которых применяются предусмотренные в данном документе соединения и композиции. Такие другие лекарственные средства можно вводить посредством пути и в количестве, обычно используемых для этого, при этом одновременно или последовательно с предусмотренными в данном документе соединением или композицией. Если предусмотренные в данном документе соединение или композицию применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, то будет предпочтительной фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к предусмотренным в данном документе соединению или композиции. Соответственно, предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции включают такие, которые в дополнение к предусмотренным в данном документе соединению или композиции содержат еще один или несколько других активных ингредиентов или терапевтических средств. Подходящие дополнительные активные средства включают, например: средства терапии, замедляющие прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и направлены на предотвращение ремоделирования сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB),  $\beta$ -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); средства терапии, улучшающие сердечную деятельность путем стимуляции сократимости сердца (например, средства с положительным инотропным действием, такие как  $\beta$ -адренергический агонист добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и средства терапии, уменьшающие преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилаторы любого класса, в том числе, но без ограничения, блокаторы кальциевого канала, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). Соединения или их фармацевтически приемлемые соли можно применять в сочетании с бета-блокатором (класс лекарственных средств с известными побочными действиями, обусловленными отрицательным инотропным эффектом), чтобы придать специфическую переносимость подобранной дозы бета-блокатора целевым дозам. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли можно применять в сочетании с лузитропным средством для лечения диастолической сердечной недостаточности (или HFrEF, расстройство с диастолической дисфункцией или сниженным систолическим резервом). Массовое соотношение предусмотренного в данном документе соединения и второго активного ингредиента может варьировать и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет применяться эффективная доза каждого из них.

#### VI. Примеры.

Водн.: водный;

BBr<sub>3</sub>: трехбромистый бор;

BTC: бис-(трихлорметил)карбонат;

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: дихлорметан;

CH<sub>3</sub>CN: ацетонитрил;

CH<sub>3</sub>OH: метанол;

DAST: диэтиламиносеры трифторид;

DIAD: диизопропилазодикарбоксилат;

DIEA: диизопропилэтиламин;

DMF: диметилформамид;

DMSO: диметилсульфоксид;

dppf: [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном;

DPPA: дифенилфосфорилазид;

экв.: эквивалент(ы);

Et<sub>3</sub>N: триэтиламин;

Et<sub>2</sub>O: диэтиловый эфир;

EtOH: этанол;

ч: час(ы);

НАТУ: (1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафтор-фосфат);

HCl: хлористый водород;

H<sub>2</sub>O: вода;

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: карбонат калия;

KHSO<sub>4</sub>: бисульфат калия;

KNCO: изоцианат калия;

LDA: диизопропиламид лития;

mCPBA: мета-хлорпербензойная кислота;

MgSO<sub>4</sub>: сульфат магния;

мл: миллилитр(ы);

MW: микроволновая обработка (проведение реакции в микроволновом реакторе);

NaCl: хлорид натрия;

NaH: гидрид натрия;

NaHCO<sub>3</sub>: бикарбонат натрия;

NaOEt: этоксид натрия;

NaOH: гидроксид натрия;

NaOMe: метоксид натрия;

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: сульфат натрия;

Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>: сульфит натрия;

NBS: N-бромсукцинимид;

NFSI: N-фторбензолсульфонимид;

NH<sub>4</sub>Cl: хлорид аммония;

NMP: N-метилпирролидинон;

pH: -log [H<sup>+</sup>];

POCl<sub>3</sub>: фосфорилтрихлорид;

PPTS: p-толуолсульфонат пиридиния;

RP-HPLC: обращенно-фазовая жидкостная хроматография высокого давления;

RT: комнатная температура;

RT<sub>x</sub>: время удержания;

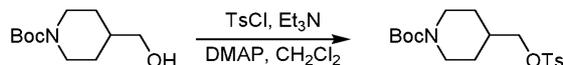
SFC: сверхкритическая флюидная хроматография;

TEBAC: триэтилбензиламмония хлорид;

TFA: трифторуксусная кислота и

THF: тетрагидрофуран.

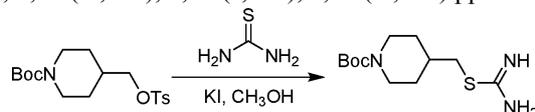
Пример 1. Получение 4-(((1-изопропил-1H-пирозол-4-ил)сульфонил)метил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.



Соединение 1.1. трет-Бутил-4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (50 г, 232,25 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламина (35,2 г, 347,86 ммоль, 1,50 экв.), 4-диметиламинопиридина (2,8 г, 22,92 ммоль, 0,10 экв.) и 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (53 г, 278,00 ммоль, 1,20 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл) перемешивали в атмосфере аргона в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир=1/3 (об./об.)) с получением 78 г (91%) желтого твердого вещества.

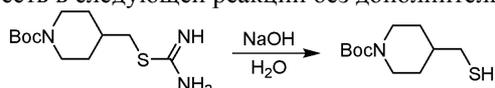
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,87 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,96 (m, 2H) ppm.



Соединение 1.2. трет-Бутил-4-((карбамидоилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1.1, 11 г, 29,77 ммоль, 1,00 экв.), тиомочевины (4,5 г, 59,13 ммоль, 2,00 экв.) и йодида калия (2,47 г, 14,88 ммоль, 0,50 экв.) в CH<sub>3</sub>OH (110 мл) перемешивали в течение ночи при 70°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до

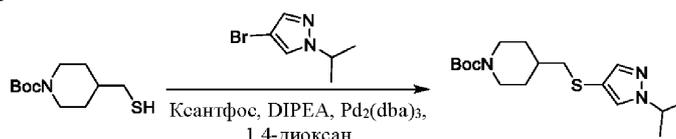
комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт (15 г, неочищенный) использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки.



Соединение 1.3. трет-Бутил-4-(меркаптометил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-((карбамимидаилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1.2, 15 г, 1,00 экв., неочищенный) и гидроксида натрия (2,2 г, 55,00 ммоль, 1,00 экв.) в  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  1:2 (об./об.) (150 мл) перемешивали в течение 2 ч при 60°C в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Значение pH раствора доводили до 7 при помощи  $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$  (35%). Полученный раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×50 мл) и объединяли органические слои. Органический слой промывали соевым раствором (2×50 мл). Смесь сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир=1:8 (об./об.)) с получением 5,6 г (44%) желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,13 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (m, 1H), 1,18 (m, 2H) ppm.



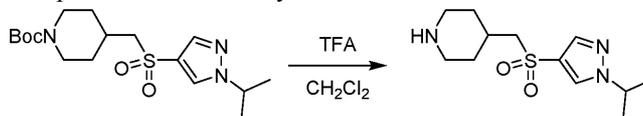
Соединение 1.4. трет-Бутил-4-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-(меркаптометил)пиперидин-1-карбоксилата (1.3, 300 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.), ксантфоса (123 мг, 0,21 ммоль, 0,20 экв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$  (144 мг, 0,10 экв.), 4-бром-1(пропан-2-ил)-1H-пиразола (246 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (195 мг, 1,51 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир=7:3 (об./об.)) с получением 400 мг (неочищенного) желтого масла. Продукт использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки.



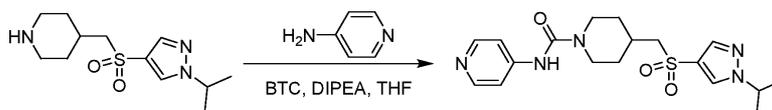
Соединение 1.5. трет-Бутил-4-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1.4, 400 мг, 1,18 ммоль, 1,00 экв.) и оксона (2,17 г, 3,00 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат разбавляли  $\text{EtOAc}$  (25 мл). Фильтрат промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (3×15 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг (неочищенного) желтого масла. Продукт использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки.



Соединение 1.6. 4-(((1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин.

Раствор трет-бутил-4-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1.5, 200 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) в трифторуксусной кислоте/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1 (об./об.)), 10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг (неочищенного) желтого масла. Продукт использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки.



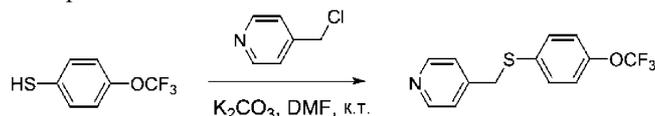
Соединение 1. 4-(((1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору пиридин-4-ина (34,7 мг, 0,368 ммоль, 1,00 экв.) и ВТС (43,7 мг, 0,40 экв.) в THF (3 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (143 мг, 1,11 ммоль, 3,00 экв.) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при 0°C перед добавлени-

ем по каплям раствора 4-(((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)пиперидина (1.6, 100 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.) в THF (1 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C перед гашением при помощи добавления насыщенного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(водн.) (10 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC [колонка: X Bridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода/10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 25% В до 65% В за 8 мин; детектор, УФ 254 нм] с получением 8,7 мг (6%) белого твердого вещества. LC-MS (ES, масса/заряд): 392 [M+H]<sup>+</sup>;

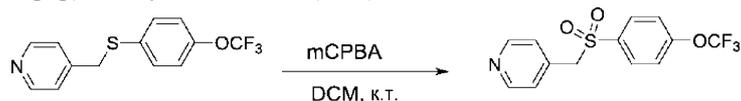
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (d, J=6,4 Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,45 (m, 6H), 1,27 (m, 2H) ppm.

Пример 2. Получение N-(пиридазин-4-ил)-4-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксамид.



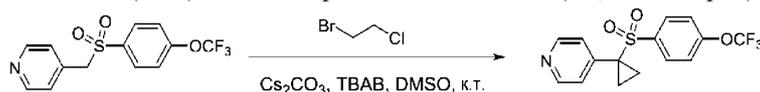
Соединение 2.1. 4-(((4-(Трифторметокси)фенил)тио)метил)пиридин.

Раствор 4-(хлорметил)пиридина (625 мг, 4,90 ммоль, 1,0 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,35 г, 9,70 ммоль, 2,00 экв.) и 4-(трифторметокси)бензол-1-тиола (950 мг, 4,89 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир) с получением 1,3 г (93%) светло-желтого масла.



Соединение 2.2. 4-(((4-(Трифторметокси)фенил)сульфонил)метил)пиридин.

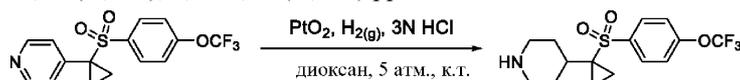
Раствор 4-(((4-(трифторметокси)фенил)тио)метил)пиридина (2.1, 800 мг, 2,80 ммоль, 1,00 экв.) и mCPBA (1,07 г, 6,17 ммоль, 2,20 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем раствор промывали насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(водн.) (2×20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/1 (об./об.)) с получением 900 мг (96%) белого твердого вещества. MS (ES, масса/заряд): 318 [M+H]<sup>+</sup>.



Соединение 2.3. 4-(1-((4-(Трифторметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)пиридин.

Раствор 4-(((4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)метил)пиридина (2.2, 770 мг, 2,43 ммоль, 1,00 экв.), 1-бром-2-хлорэтана (1,47 г, 10,25 ммоль, 3,00 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,37 г, 7,27 ммоль, 3,00 экв.) и тетрабутиламмония бромида (157 мг, 0,49 ммоль, 0,20 экв.) в DMSO (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=2/3 (об./об.)) с получением 600 мг (72%) светло-желтого твердого вещества. MS (ES, масса/заряд): 344 [M+H]<sup>+</sup>;

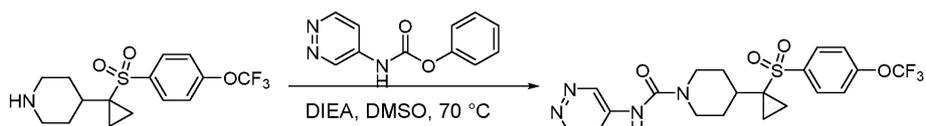
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,51 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,55 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,13 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 1,28-1,34 (m, 2H) ppm.



Соединение 2.4. 4-(1-((4-(Трифторметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)пиперидин.

Смесь 4-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)пиридина (2.3, 400 мг, 1,17 ммоль, 1,00 экв.) и PtO<sub>2</sub> (80 мг) в 3N. HCl/диоксане (10 мл) перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре в закупоренной пробирке в атмосфере H<sub>2</sub>(г) (5 атм.) [Внимание: реакционную колбу продували N<sub>2</sub>(г) до того, как продували H<sub>2</sub>(г)]. Твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 400 мг (98%) светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,08 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,1 Гц, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,07 (m, 2H) ppm.

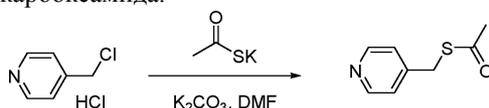


Соединение 2. N-(пиридазин-4-ил)-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)-пиперидин-1-карбоксамид.

Раствор 4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)пиперидина (2,4, 58 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.), фенилпиридазин-4-илкарбамата (5,1, 36 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (65 мг, 0,50 ммоль, 3,00 экв.) в DMSO (1 мл) перемешивали в течение 2 ч при 70°C в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (10 мл) и полученную смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC [колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза А: вода с 10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, подвижная фаза В: ACN; градиент: от 25% В до 55% В за 10 мин; детектор, УФ 254 нм] с получением 32,0 мг (41%) белого твердого вещества. MS (ES, масса/заряд): 471 [M+H]<sup>+</sup>;

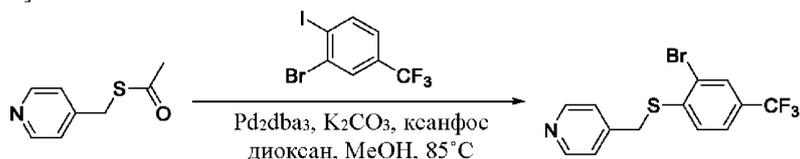
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,23 (d, J=1,8 Гц, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,85 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,72 (dd, J=1,8 Гц, 6,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,03-4,14 (m, 2H), 2,73-2,86 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 4H), 0,92-1,13 (m, 4H) ppm.

Пример 3. Получение 4-((2-циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.



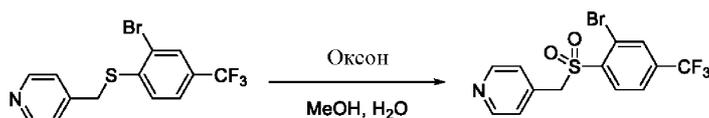
Соединение 3.1. S-(пиридин-4-илметил)этанттиоат.

К смеси 4-(хлорметил)пиридина гидрохлорида (9 г, 54,87 ммоль, 1,00 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,6 г, 54,99 ммоль, 1,50 экв.) в DMF (50 мл) в атмосфере аргона добавляли несколькими порциями тиацетат калия (9,38 г, 82,13 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C на масляной бане. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (500 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 9 г (98%) коричневой жидкости. MS (ES, масса/заряд): 168 [M+H]<sup>+</sup>.



Соединение 3.2. 4-((2-Бром-4-(трифторметил)фенил)тио)метил)пиридин.

Смесь S-(пиридин-4-илметил)этанттиоата (3.1, 4,75 г, 28,40 ммоль, 1,20 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> (2,94 г, 2,84 ммоль, 0,10 экв.), карбоната калия (9,8 г, 70,91 ммоль, 2,50 экв.), 2-бром-1-йод-4-(трифторметил)бензола (8,3 г, 23,65 ммоль, 1,00 экв.) и ксантфоса (3,29 г, 5,69 ммоль, 0,20 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали в течение 10 мин при 85°C на масляной бане в закупоренной пробирке. После этого добавляли по каплям MeOH (9,1 г, 284,02 ммоль, 10,00 экв.) при 85°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 85°C на масляной бане. После охлаждения до комнатной температуры твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/1 (об./об.)) с получением 6 г (73%) коричневого масла. MS (ES, масса/заряд): 349 [M+H]<sup>+</sup>, 388 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

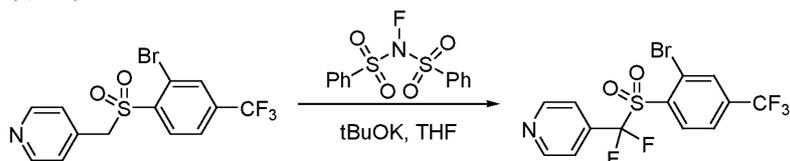


Соединение 3.3. 4-((2-Бром-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиридин.

Раствор 4-((2-бром-4-(трифторметил)фенил)тио)метил)пиридина (3.2, 4,6 г, 13,21 ммоль, 1,00 экв.) и оксона (20,35 г, 33,02 ммоль, 2,5 экв.) в метаноле/воде (1:1, 50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой (800 мл) и значение pH раствора доводили до 9-10 при помощи K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(водн.). Твердые вещества собирали фильтрованием с получением 5 г (100%) желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 8,53 (d, J=6,0 Гц, 2H), 8,40(m, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,24-7,25 (d,

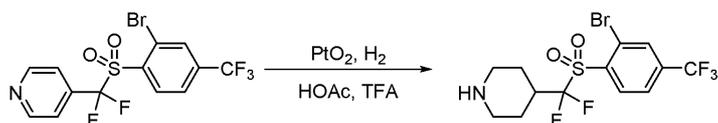
$J=6,0$  Гц, 2H), 5,03 (s, 2H).



Соединение 3.4. 4-(((2-Бром-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)пиридин.

К раствору 4-(((2-бром-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиридина (3.3, 2,45 г, 6,44 ммоль, 1,00 экв.) в THF (40 мл) добавляли по каплям *t*-BuOK (1 М в THF, 19,4 мл, 19,32 ммоль, 3 экв.) при  $-10^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона.

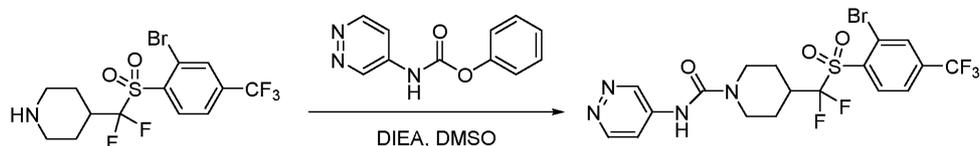
Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-10^{\circ}\text{C}$ . После этого добавляли по каплям *N*-фторбензолсульфонимид (5,1 г, 16,17 ммоль, 2,50 экв.) в THF (5 мл) с перемешиванием при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь гасили добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{насыщ.})}$  (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединяли органические слои. Раствор концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали при помощи Flash-Prep-HPLC [колонка, C18; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=0:100$  по нарастающей до  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=100:0$  за 35 мин; детектор, УФ 254 нм] с получением 1 г (37%) желтого твердого вещества. MS (ES, масса/заряд):  $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$  458.



Соединение 3.5. 4-(((2-Бром-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)пиперидин.

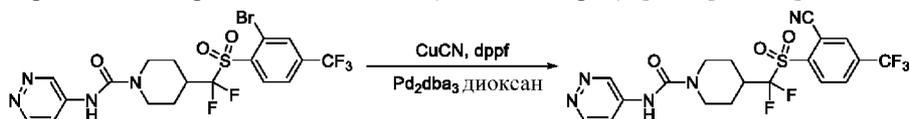
К смеси 4-(((2-бром-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)-пиридина (3.4, 500 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{PtO}_2$  (200 мг, 40%) в корпусном реакторе, работающем под давлением, добавляли HOAc (6 мл) и трифторуксусную кислоту (6 мл). Реакционную смесь продували  $\text{H}_{2(\text{r})}$  (20 атм.) и раствор перемешивали в течение 2 дней при  $60^{\circ}\text{C}$  на масляной бане.

[Внимание: реакционную колбу продували  $\text{N}_{2(\text{r})}$  до того, как продували  $\text{H}_{2(\text{r})}$ ]. Твердые вещества удаляли фильтрованием. Добавляли вторую аликвоту  $\text{PtO}_2$  (200 мг, 40%) и полученный раствор перемешивали в течение еще 2 дней при  $60^{\circ}\text{C}$  на масляной бане. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 500 мг (неочищенного) коричневого твердого вещества. Продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки.



Соединение 3.6. 4-(((2-Бром-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Раствор 4-(((2-бром-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)пиперидина (3.5, 0,5 г, 1,15 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (1,5 г, 5,75 ммоль, 5,00 экв.) и фенилпиридазин-4-илкарбамата (5.1, 0,5 г, 2,30 ммоль, 2,0 экв.) в DMSO (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при  $70^{\circ}\text{C}$  на масляной бане в атмосфере аргона. Смесь очищали непосредственно при помощи Flash-Prep-HPLC [колонка, C18; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=0:100$  по нарастающей до  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=100:0$  за 35 мин; детектор, УФ 254 нм] с получением 240 мг (36%) коричневого твердого вещества. MS (ES, масса/заряд):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  543,  $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$  584.



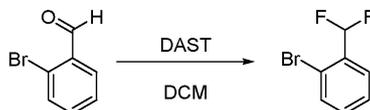
Соединение 3. 4-(((2-Циано-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Смесь 4-(((2-бром-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид (3.6, 190 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв.), CuCN (12,5 мг, 1,4 ммоль, 4,00 экв.), dpfp (156 мг, 0,28 ммоль, 0,80 экв.) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (145 мг, 0,14 ммоль, 0,40 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в течение 1 часа при  $100^{\circ}\text{C}$  на масляной бане в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали  $\text{FeSO}_4_{(\text{насыщ.})}$  (30 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Раствор концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC [колонка, SUNFIRE, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, подвижная фаза А: вода/10 мМ

$\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , подвижная фаза В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 25-75% В за 8 мин; детектор, 254 нм] с получением 53,1 мг (31%) светло-желтого твердого вещества. MS (ES, масса/заряд):  $[\text{M}+\text{H}]^+ 490$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+ 512$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  9,28 (m, 2H), 8,88 (m, 2H), 8,45 (m, 2H), 7,75 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,93-3,04 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$ -HMP (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm): 62,107, 104,437.

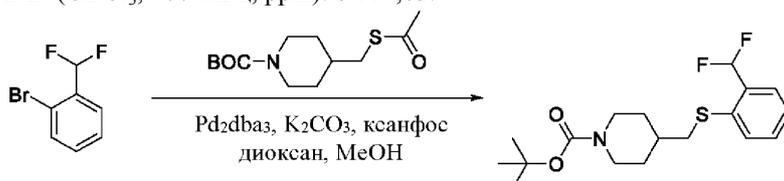
Пример 4. Получение 4-(((2-(дифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.



Соединение 4.1. 1-Бром-2-(дифторметил)бензол.

К раствору 2-бромбензальдегида (10,0 г, 54,05 ммоль, 1,00 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям DAST (17,4 г, 107,95 ммоль, 2,00 экв.) с перемешиванием при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили посредством медленного и осторожного добавления  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ.) (200 мл). Полученную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир (1:40)) с получением 9,0 г (80%) бесцветного масла.

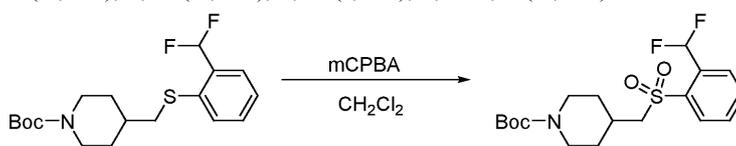
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц, ppm):  $\delta$  7,68 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,79-7,05 (t,  $J=52$  Гц, 1H).  $^{19}\text{F}$ -HMP ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц, ppm):  $\delta$  114,63.



Соединение 4.2. трет-Бутил-4-(((2-(дифторметил)фенил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь 1-бром-2-(дифторметил)бензола (4,1, 3,0 г, 14,49 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$  (750 мг, 0,82 ммоль, 0,05 экв.), карбоната калия (6,04 г, 43,70 ммоль, 3,00 экв.), ксантфоса (838 мг, 1,45 ммоль, 0,10 экв.) и трет-бутил-4-[(ацетилсульфанил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (3,96 г, 14,48 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (80 мл) перемешивали в течение 10 мин при  $80^\circ\text{C}$  на масляной бане в атмосфере аргона. После этого добавляли по каплям метанол (4,6 г, 143,57 ммоль, 10,00 экв.) при  $80^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при  $80^\circ\text{C}$  на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир (1:10)) с получением 3,0 г (58%) бесцветного масла.

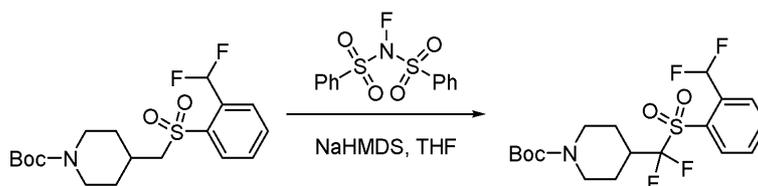
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  7,65 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 3H), 6,97-7,24 (t,  $J=52$  Гц, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,16-1,27 (m, 3H).



Соединение 4.3. трет-Бутил-4-(((2-(дифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(((2-(дифторметил)фенил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилата (4,2, 2,0 г, 5,60 ммоль, 1,00 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) добавляли несколькими порциями mCPBA (4,8 г, 27,82 ммоль, 4,00 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ.) (150 мл). Полученный раствор экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 100$  мл) и солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир (1:10)) с получением 800 мг (37%) бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8,09 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,49-7,70 (t,  $J=44$  Гц, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (m, 2H).

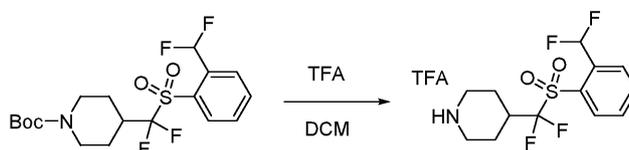


Соединение 4.4. трет-Бутил-4-(((2-(дифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси трет-бутил-4-(((2-(дифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (4.3, 800 мг, 2,05 ммоль, 1,00 экв.) и NFSI (3,2 г, 5,00 экв.) в THF (20 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям раствор NaHMDS (2,0 М в THF, 8 мл, 8,00 экв.) с перемешиванием при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ , а затем реакционную смесь гасили добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (насыщ.) (100 мл).

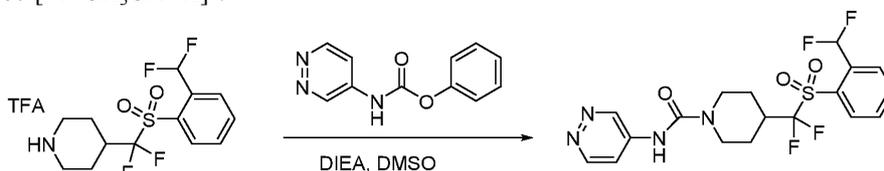
Полученный раствор экстрагировали EtOAc ( $3 \times 100$  мл) и объединенные органические слои промыли  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 100$  мл), соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = 1/3 (об./об.)) с получением 600 мг (69%) бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,006 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,26-7,48 (t,  $J=44$  Гц, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.  $^{19}\text{F}$ -HMP (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -106,80, -109,33 ppm.



Соединение 4.5. Трифторуксуснокислая соль 4-(((2-(дифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)пиперидина.

Раствор трет-бутил-4-(((2-(дифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (4.4, 600 мг, 1,41 ммоль, 1,00 экв.) и трифторуксусной кислоты (4 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 600 мг неочищенного коричневого масла. Продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. MS (ES, масса/заряд): 325  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 367  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ .



Соединение 4. 4-(((2-(Дифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Смесь трифторуксуснокислой соли 4-(((2-(дифторметил)фенил)сульфонил)дифторметил)пиперидина (4.5, 460 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (731 мг, 5,66 ммоль, 4,00 экв.) и фенилпиридазин-4-илкарбата (5.1, 609 мг, 2,83 ммоль, 2,00 экв.) в DMSO (5 мл) перемешивали в течение 1 часа при  $80^{\circ}\text{C}$  на масляной бане в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали при помощи Flash-Prep-HPLC [колонка, C18; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=0:100$  (об./об.) по нарастающей до  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=100:0$  (об./об.) за 35 мин; детектор, УФ 254 нм] с получением 350 мг (75%) грязно-белого твердого вещества.

LC-MS (ES, масса/заряд): 447  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 488  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,24 (m, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,02-8,14 (m, 3H), 7,88 (m, 2H), 7,37-7,64 (t,  $J=56$  Гц, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,91-3,13 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,74 (m, 2H) ppm.

Пример 5. Получение 4-(дифтор(3-фторфенил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамида.

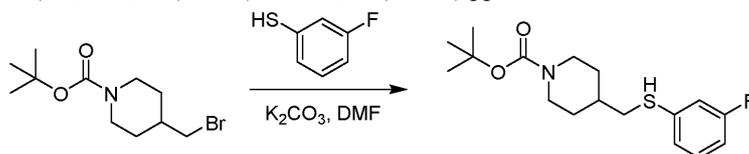


Соединение 5.1. Фенилпиридазин-4-илкарбат.

К суспензии 4-аминопиридазина (1,00 г, 10,51 ммоль) в смеси 1:1 THF (10 мл) и ацетонитрила (10 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли пиридин (1,03 мл, 12,62 ммоль), после чего по каплям добавляли фенилхлорформат (1,58 мл, 12,62 ммоль) за период 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, нагревая до комнатной температуры. Осадок выделяли фильтрованием и сушили в течение 1 ч под высоким ва-

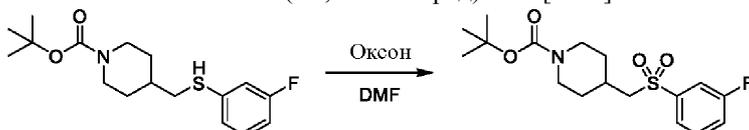
кумом с получением необходимого продукта в виде грязно-белого порошка (0,923 г, 41%). LC-MS (ES, масса/заряд): 216 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,00 (br. s., 1H), 9,25 (d, J=1,96 Гц, 1H), 9,03 (d, J=5,87 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=5,87, 2,74 Гц, 1H), 7,38-7,51 (m, 2H), 7,19-7,35 (m, 3H) ppm.



Соединение 5.2. трет-Бутил-4-((3-фторфенил)-13-сульфанил)метилпиперидин-1-карбоксилат.

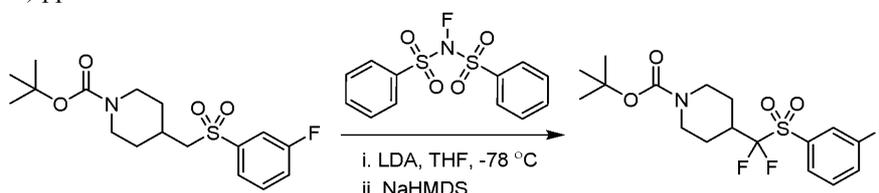
К раствору трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилата (10,0 г, 35,94 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли карбонат калия (7,45 г, 53,90 ммоль), а затем 3-флортиофенол (3,20 мл, 37,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали H<sub>2</sub>O, насыщенным NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Необходимый продукт получали в виде прозрачного масла (11,8 г) и использовали без очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 324 [M-H]<sup>-</sup>.



Соединение 5.3. трет-Бутил-4-((3-фторфенил)сульфонил)метилпиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-((3-фторфенил)-13-сульфанил)метилпиперидин-1-карбоксилата (5.2, 11,8 г) в DMF (110 мл) добавляли оксон (66,4 г, 107,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O и экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали 0,5 н. NaOH, насыщенным NaCl, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (20% - 40% EtOAc в гексанах) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (7,48 г, 56% за два этапа). LC-MS (ES, масса/заряд): 302 [M-56+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,37 (td, J=8,22, 2,74 Гц, 1H), 3,97-4,20 (m, 2H), 3,02 (d, J=6,26 Гц, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,19-1,33 (m, 2H) ppm.

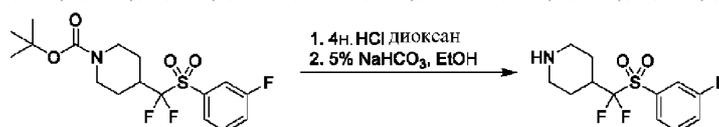


Соединение 5.4. трет-Бутил-4-(дифтор((3-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-((3-фторфенил)сульфонил)метилпиперидин-1-карбоксилата (5.3, 1,00 г, 2,80 ммоль) и N-фторбензолсульфинида (3,50 г, 11,1 ммоль) в сухом THF (50 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли по каплям LDA (2,0 М в THF, 3,5 мл, 3,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 25 мин при -78°C. Добавляли по каплям вторую аликвоту LDA (2,0 М в THF, 2,0 мл, 2,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 40 мин. Медленно добавляли NaHMDS (1,0 М в THF, 7,0 мл, 7,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли гексаны (150 мл) и осадок удаляли фильтрованием.

Фильтрат промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным NaCl, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (0-20% EtOAc в гексанах) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,6 г, 54%). LC-MS (ES, масса/заряд): 338 [M-56+H]<sup>+</sup>;

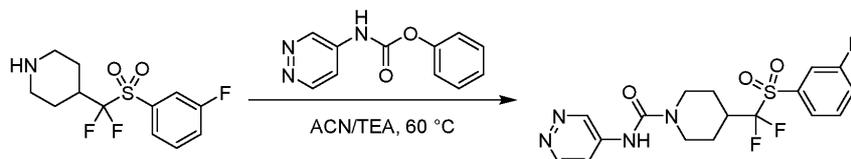
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 4,25 (br. s., 2H), 2,60-2,87 (m, 3H), 2,07 (d, J=13,30 Гц, 2H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



Соединение 5.5. 4-(Дифтор((3-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин.

К раствору трет-бутил-4-(дифтор((3-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5.4, 8,0 г, 20,35 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли 4 н. HCl/диоксан (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали. Полученный остаток растворяли в EtOH (30 мл) и добавляли 150 мл 5% NaHCO<sub>3</sub> в воде. Дробленое твердое вещество перемешивали

вали при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки (4,68 г). LC-MS (ES, масса/заряд): 294 [M+H]<sup>+</sup>.

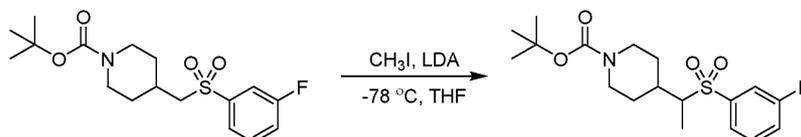


Соединение 5. 4-(Дифтор((3-фторфенил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору 4-(дифтор((3-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидина (5.5, 4,68 г, 15,95 ммоль) и 1-фенил-3-(пиридазин-4-ил)мочевины (3,50 г, 16,27 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли триэтиламин (31,9 ммоль, 3,22 г) в закупоренной пробирке. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 2 ч за защитным экраном. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (0-7% (об./об.) MeOH/DCM) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (6,2 г). LC-MS (ES, масса/заряд): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,23 (dd, J=2,7, 0,8 Гц, 1H), 8,80-8,94 (m, 1H), 7,82-7,96 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,58-7,68 (m, 1H), 4,32 (d, J=14,1 Гц, 2H), 3,03 (t, J=12,3 Гц, 2H), 2,83-2,97 (m, 1H), 2,16 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H) ppm.

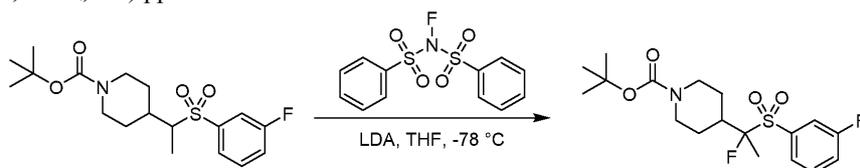
Пример 6. Получение 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.



Соединение 6.1. трет-Бутил-4-(1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-((3-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5.3, 0,10 г, 0,279 ммоль) в сухом THF (1 мл) при -78 °С добавляли LDA (2,0 М в THF, 0,168 мл, 0,336 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в атмосфере азота в течение 15 мин перед добавлением метилиодида (0,017 мл, 0,279 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч, нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O и экстрагировали в EtOAc. Органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (20% EtOAc в гексанах) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (0,103 г, 98%). LC-MS (ES, масса/заряд): 316 [M-56+H]<sup>+</sup>;

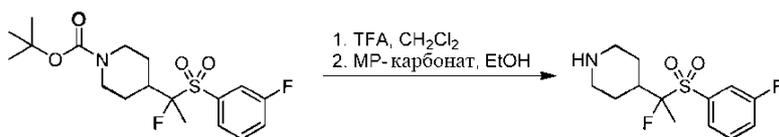
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66-7,71 (m, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 3,98-4,33 (m, 2H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,63-2,80 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23-1,42 (m, 2H), 1,20 (d, J=7,04 Гц, 3H) ppm.



Соединение 6.2. трет-Бутил-4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

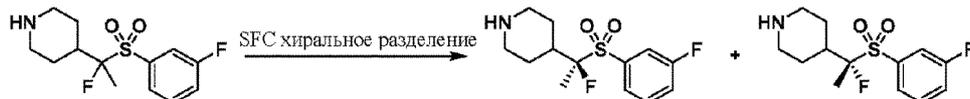
К раствору трет-бутил-4-(1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (6.1, 0,103 г, 0,277 ммоль) в сухом THF (1 мл) при -78 °С добавляли LDA (2,0 М в THF, 0,173 мл, 0,346 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 15 мин перед добавлением N-фторбензолсульфинимида (0,087 г, 0,277 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78 °С. Добавляли вторую аликвоту как LDA (2,0 М в THF, 0,173 мл, 0,346 ммоль), так и N-фторбензолсульфинимида (0,087 г, 0,277 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при -78 °С. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O, нагревали до комнатной температуры и экстрагировали в EtOAc. Органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (20% EtOAc в гексанах) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (0,028 г, 26%). LC-MS (ES, масса/заряд): 334 [M-56+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74-7,72 (m, 1H), 7,54-7,67 (m, 2H), 7,42 (ddt, J=8,27, 6,99, 1,37, 1,37 Гц, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 2,77-2,64 (m, 3H), 2,40-2,53 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,46 (s, 9H) ppm.



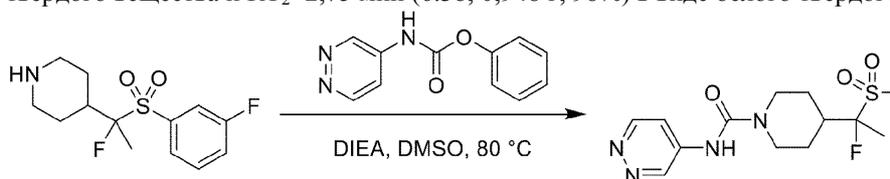
Соединение 6.3. 4-(1-Фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин.

К раствору трет-бутил-4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (6.2, 0,046 г, 0,119 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) добавляли TFA (0,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем концентрировали. Полученный остаток растворяли в EtOH (1 мл) и добавляли MP-карбонат (0,376 г, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Твердое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки (0,026 г, 75%). LC-MS (ES, масса/заряд): 290  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 6.3а. (R)-4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин и соединение 6.3б. (S)-4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин.

Энантиомеры 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидина (6.3, 1,89 г) разделяли с использованием препаративной SFC (колонка: Phenomenex Lux® 3u Cellulose-2, 4,6×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А:  $\text{CO}_2$ , подвижная фаза В: EtOH (0,1% DEA), градиент от 10% до 50% за 4,0 мин., удержание 50% за 2,0 мин; скорость потока: 150 мл/мин; 220 нм) с получением  $\text{RT}_1=2,16$  мин (6.3а, 0,938 г, 98%) в виде белого твердого вещества и  $\text{RT}_2=2,75$  мин (6.3б, 0,948 г, 98%) в виде белого твердого вещества.

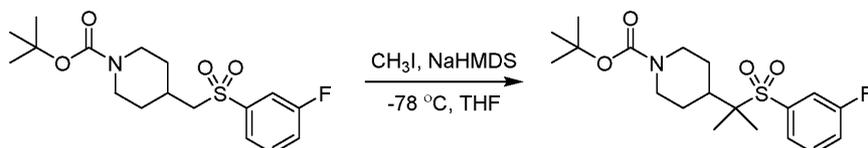


Соединение 6. Трифторуксунокислая соль 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксиамида.

К раствору 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидина (6.3, 0,026 г, 0,089 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли фенилпиридазин-4-илкарбамат (5.1, 0,028 г, 0,132 ммоль), а затем DIEA (0,055 мл, 0,309 ммоль). Реакционную смесь погружали в предварительно нагретую до 80°C масляную баню и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и  $\text{H}_2\text{O}$ . Разделяли два слоя. Органический слой сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с использованием обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления (0-90% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (оба с содержанием 0,1% TFA)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,015 г, 42%). LC-MS- (ES, масса/заряд): 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

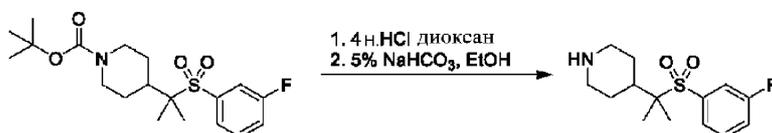
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,55 (s, 1H), 9,60 (d,  $J=1,96$  Гц, 1H), 8,77 (d,  $J=7,04$  Гц, 1H), 8,67 (dd,  $J=6,85, 2,15$  Гц, 1H), 7,74 (d,  $J=7,43$  Гц, 1H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,43 (td,  $J=8,12, 2,15$  Гц, 1H), 4,49 (t,  $J=12,91$  Гц, 2H), 2,96 (br. s., 2H), 2,55-2,68 (m, 1H), 2,33 (d,  $J=12,91$  Гц, 1H), 1,96 (d,  $J=13,30$  Гц, 1H), 1,42-1,59 (m, 5H) ppm.

Пример 7. Получение 4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксиамида.



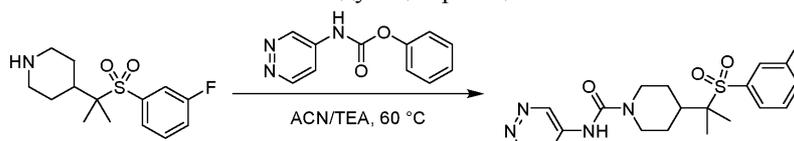
Соединение 7.1. трет-Бутил-4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 7.1 готовили таким же образом, что и соединение 6.1, за исключением замены LDA на бис-(триметилсилил)амид натрия и использования 3,5 эквивалента метилйодида, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (1,8 г, 83%), которое использовали без очистки в следующей реакции.



Соединение 7.2. 4-(2-((3-Фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин.

Соединение 7.2 готовили таким же образом, что и соединение 5.5, с получением необходимого продукта, который использовали без очистки в следующей реакции.

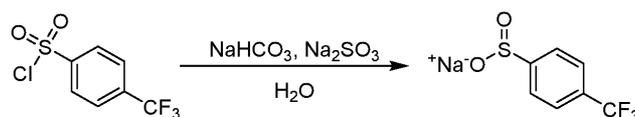


Соединение 7. 4-(2-((3-Фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 7 готовили таким же образом, что и соединение 5, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,56 г, 72%). LC-MS (ES, масса/заряд): 407 [M+H]<sup>+</sup>;

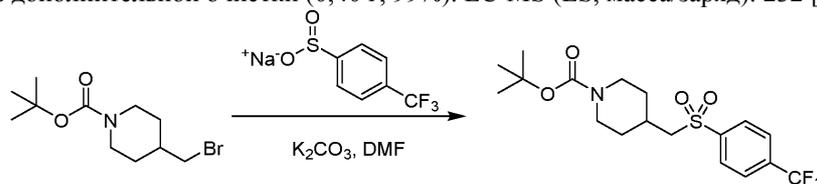
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 9,28 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,78-7,66 (m, 5H), 4,23-4,20 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 3H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) ppm.

Пример 8. Получение 4-(1-фтор-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 8.1. 4-(Трифторметил)бензолсульфинат натрия.

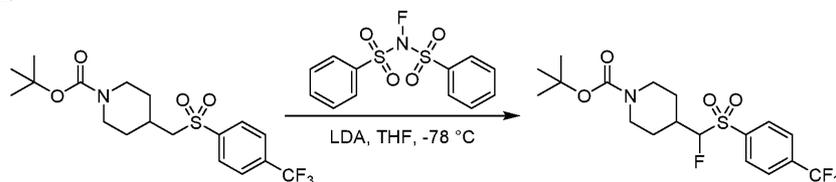
К раствору 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (0,424 г, 1,73 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2,5 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (0,291 г, 3,46 ммоль) и Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (0,437 г, 3,46 ммоль). Реакционную смесь погружали в предварительно нагретую до 80°C масляную баню и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в EtOH (5 мл) и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки (0,40 г, 99%). LC-MS (ES, масса/заряд): 232 [M+H]<sup>+</sup>.



Соединение 8.2. трет-Бутил-4-(((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (8.1, 0,40 г, 1,79 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,495 г, 3,58 ммоль) и трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат (0,499 г, 1,79 ммоль). Реакционную смесь погружали в предварительно нагретую до 80°C масляную баню и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи, охлаждая до комнатной температуры. Твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат разбавляли EtOAc (15 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) и разделяли два слоя. Органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (20% EtOAc в гексанах) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (0,21 г, 73%). LC-MS (ES, масса/заряд): 222 [M-56+H]<sup>+</sup>;

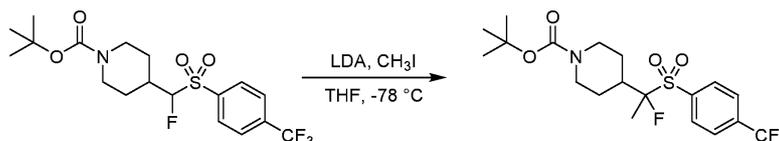
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09 (d, J=8,07 Гц, 2H), 7,88 (d, J=8,19 Гц, 2H), 4,10 (d, J=13,69 Гц, 2H), 3,05 (d, J=6,36 Гц, 2H), 2,77 (t, J=12,72 Гц, 2H), 2,24 (br. s., 1H), 1,92 (d, J=12,23 Гц, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,22-1,38 (m, 2H) ppm.



Соединение 8.3. трет-Бутил-4-(фтор((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

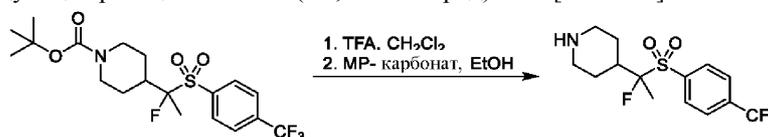
К раствору трет-бутил-4-(((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (8.2, 0,207 г, 0,508 ммоль) в THF (3 мл) при -78°C добавляли LDA (2,0 М в THF, 0,279 мл, 0,559 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 25 мин перед добавлением NFSI (0,241 г, 0,762 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при -78°C, затем разбавляли EtOAc (5 мл) и нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и разделяли два слоя. Органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали

при помощи флеш-хроматографии (20% EtOAc в гексанах) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (0,16 г, 21%), которое использовали как есть в следующей реакции. LC-MS (ES, масса/заряд): 370 [M-56+H]<sup>+</sup>.



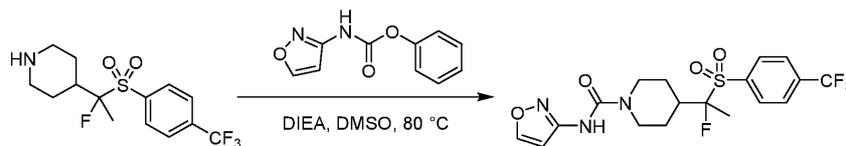
Соединение 8.4. трет-Бутил-4-(1-фтор-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (8.3, 0,160 г, 0,377 ммоль) в THF (3 мл) при -78°C добавляли LDA (2,0 М в THF, 0,235 мл, 0,471 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин перед добавлением йодметана (0,094 г, 0,659 ммоль). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (6 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) и нагревали до комнатной температуры. Разделяли два слоя и органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (20% (об./об.) EtOAc в гексанах) с получением необходимого продукта в виде бесцветного масла (0,09 г, 55%), которое использовали как есть в следующей реакции. LC-MS (ES, масса/заряд): 384 [M-56+H]<sup>+</sup>.



Соединение 8.5. 4-(1-Фтор-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)этил)пиперидин.

Соединение 8.5 готовили таким же образом, что и соединение 6.3, с получением необходимого продукта, который использовали без очистки в следующей реакции.

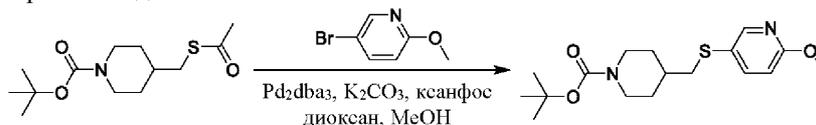


Соединение 8. 4-(1-Фтор-1-((4-(трифторметил)фенил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 8 готовили таким же образом, что и соединение 6, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,010 г, 33%). LC-MS (ES, масса/заряд): 450,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,95 Гц, 2H), 7,80 (d, J=8,19 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,16-4,30 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,25 (d, J=13,00 Гц, 1H), 1,86 (d, J=12,96 Гц, 1H), 1,35-1,54 (m, 5H) ppm.

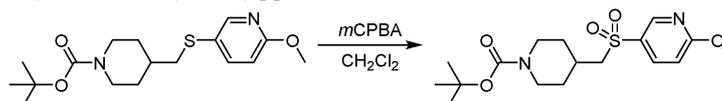
Пример 9. Получение 4-(1-фтор-1-((6-метоксипиперидин-3-ил)сульфонил)этил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 9.1. трет-Бутил-4-((6-метоксипиперидин-3-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 9.1 готовили таким же образом, что и соединение 4.2, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (1,78 г, 48%).

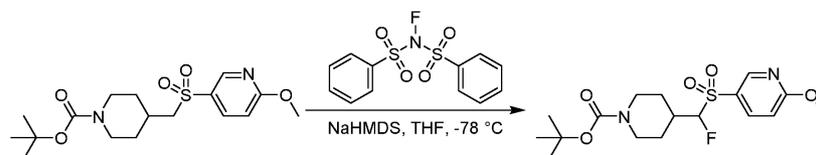
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17-8,23 (dd, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,59-7,67 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,68-6,75 (dd, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,59-2,75 (m, 4H), 1,76-1,87 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 1H), 1,42-1,48 (s, 9H), 1,06-1,21 (m, 2H) ppm.



Соединение 9.2. трет-Бутил-4-((6-метоксипиперидин-3-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

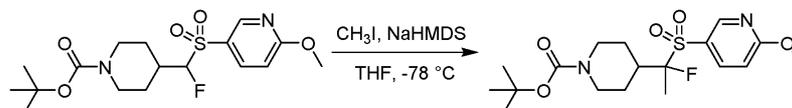
Соединение 9.2 готовили таким же образом, что и соединение 4.3, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,20 г, 81%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,63-8,70 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,91-8,04 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,79-6,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,97-4,11 (m, 5H), 2,94-3,02 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,63-2,79 (m, 2H), 2,08-2,22 (m, 1H), 1,72-1,91 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,15-1,34 (m, 2H) ppm.



Соединение 9.3. трет-Бутил-4-(фтор((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

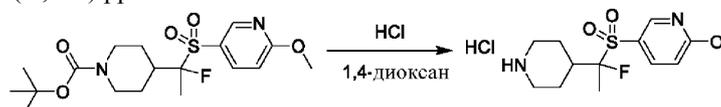
К раствору трет-бутил-4-[(6-метоксипиридин-3-сульфонил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (9.2, 1,00 г, 2,70 ммоль) в THF (10 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям NaHMDS (2,0 М в THF, 1,4 мл, 0,700 ммоль), после чего по каплям добавляли раствор NFSI (840 мг, 2,66 ммоль) в THF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, нагревая до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли гексанами (100 мл) и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат промывали насыщенным NaCl (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир (1:10-1:5 (об./об.))) с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (0,75 г, 72%). LC-MS (ES, масса/заряд): 288,9  $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ .



Соединение 9.4. трет-Бутил-4-(1-фтор-1-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

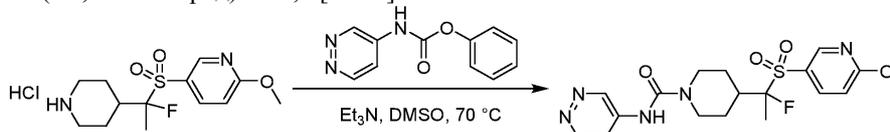
К раствору трет-бутил-4-[фтор(6-метоксипиридин-3-сульфонил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (9.3, 0,700 г, 1,80 ммоль) в THF (15 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли NaHMDS (2,0 М в THF, 1 мл, 2,00 ммоль), после чего по каплям добавляли йодметан (0,282 г, 1,98 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, нагревая до комнатной температуры. Затем реакционную смесь гасили добавлением насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{водн.})}$  (40 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc ( $3 \times 10$  мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир (1:10-1:5 (об./об.))) с получением необходимого продукта в виде желтого масла (0,600 г, 83%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,64 (d,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,10 (dd,  $J=8,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,52 (d,  $J=22,8$  Гц, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,24-1,39 (m, 5H) ppm.



Соединение 9.5. 5-(1-Фтор-1-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилат гидрохлорид.

К раствору трет-бутил-4-[1-фтор-1-((6-метоксипиридин-3-сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (9.4, 0,600 г, 1,49 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли по каплям 4н. HCl в 1,4-диоксане (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали. Полученный остаток (0,500 г, неочищенный) использовали как есть в следующей реакции без очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 302,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



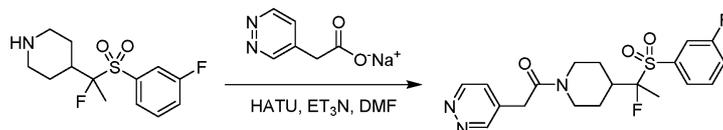
Соединение 9. 4-(1-Фтор-1-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)этил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору 5-(1-фтор-1-((6-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилата гидрохлорида (9.5, 0,300 г, неочищенный) в DMSO (7 мл) добавляли триэтиламин (0,400 г, 3,95 ммоль) и фенил-N-(пиридазин-4-ил)карбамат (0,312 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при  $70^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем гасили добавлением  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc ( $3 \times 10$  мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC (колонка: X Bridge RP,  $19 \times 150$  мм, 5 мкм; подвижная фаза А:  $\text{H}_2\text{O}/10$  mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 24% В до 33% В за 10 мин; 254 нм) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,216 г, 39%). LC-MS (ES, масса/заряд): 424,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,24 (d,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,86 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,65 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,09 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,86 (dd,  $J=2,7, 6,0$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,05 (s, 3H),

2,96 (t, J=13,2 Гц, 2H), 2,68-2,48 (m, 1H), 2,27 (d, J=12,9 Гц, 1H), 1,89 (d, J=12,9 Гц, 1H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,58 (d, J=22,5 Гц, 3H) ppm.

Пример 10. Получение 1-(4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридазин-4-ил)этан-1-она

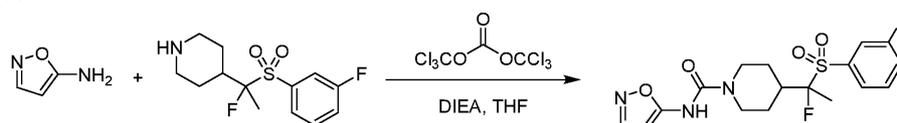


Соединение 10. 1-(4-(1-Фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридазин-4-ил)этан-1-он.

К раствору 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидина (6.3, 0,025 г, 0,086 ммоль) и 2-(пиридазин-4-ил)ацетата натрия (0,014 г, 0,086 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,024 мл, 0,172 ммоль) и HATU (0,039 г, 0,103 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и разбавляли ее EtOAc (5 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл). Разделяли два слоя и органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с использованием обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления (0-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O (оба с содержанием 0,1% TFA)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,015 г, 42%). LC-MS (ES, масса/заряд): 410 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,28 (m, 2H), 7,73 (t, J=6,04 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 1H), 4,73-4,61 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,39-2,15 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,52-1,27 (m, 5H) ppm.

Пример 11. Получение 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид

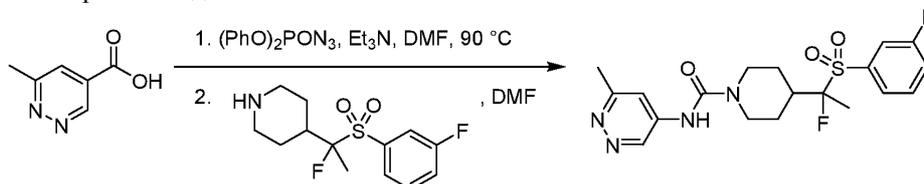


Соединение 11. 4-(1-Фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидина (6.3, 0,050 г, 0,172 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C добавляли DIEA (0,184 мл, 1,03 ммоль), а затем трифосген (0,017 г, 0,057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением изоксазол-5-амина (0,014 г, 0,172 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем разбавляли EtOAc (5 мл) и гасили H<sub>2</sub>O (2 мл). Разделяли два слоя и органический слой концентрировали. Полученный остаток очищали с использованием обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления (0-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O (оба с содержанием 0,1% TFA)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,015 г, 42%). LC-MS (ES, масса/заряд): 400 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 2H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,62-2,49 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,51-1,33 (m, 5H) ppm.

Пример 12. Получение 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(6-метилпиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



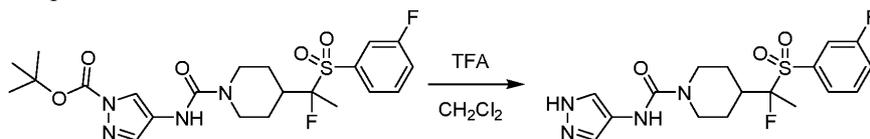
Соединение 12. 4-(1-Фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(6-метилпиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору 6-метилпиридазин-4-карбоновой кислоты (0,060 г, 0,345 ммоль) и триэтиламина (0,058 мл, 0,414 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DPPA (0,082 мл, 0,372 ммоль). Реакционную смесь погружали в предварительно нагретую до 90°C масляную баню и перемешивали в течение 10 мин. Медленно добавляли раствор 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидина (6.3, 0,025 г, 0,086 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч, охлаждая до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) и разделяли два слоя. Органический слой концентрировали и полученный остаток очищали с использованием обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления (0-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O (оба с содержанием 0,1% TFA)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,047 г, 4%). LC-MS (ES, масса/заряд): 425 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,58 (br s, 1H), 9,44 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,19 Гц, 1H), 7,65

(s, 1H), 7,45 (dt, J=1,83, 8,19 Гц, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,57-4,38 (m, 2H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,58-1,37 (m, 5H) ppm.

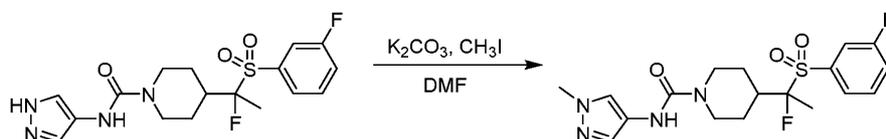
Пример 13. Получение 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 13.1. 4-(1-Фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Раствор трет-бутил-4-(4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,093 г, 0,185 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и медленно добавляли трифторуксусную кислоту (0,20 мл, 2,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали с использованием обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления (0-90% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O (оба с содержанием 0,1% TFA)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,032 г, 70%). LC-MS (ES, масса/заряд): 499,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,31 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 6,33 (br s, 1H), 4,29-4,06 (m, 2H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,72-1,40 (m, 14H) ppm.



Соединение 13. 4-(1-Фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору 4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид (13.1, 0,030 г, 0,075 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,026 г, 0,188 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли йодметан (0,005 мл, 0,090 ммоль). Реакционную смесь погружали в предварительно нагретую до 60°C масляную баню и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали, полученный остаток очищали с использованием обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления (0-90% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O (оба с содержанием 0,1% TFA)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,032 г, 70%). LC-MS (ES, масса/заряд): 399,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (br s, 2H), 7,68 (d, J=7,70 Гц, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,49-7,32 (m, 2H), 4,28-4,02 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,20 (d, J=11,86 Гц, 1H), 1,85 (d, J=12,35 Гц, 1H), 1,54-1,31 (m, 5H) ppm.

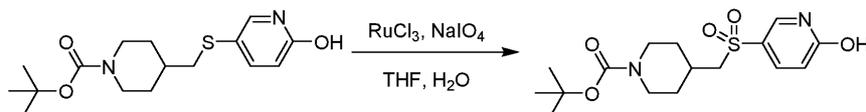
Пример 14. Получение 4-(1-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 14.1. трет-Бутил-4-(((6-гидроксипиридин-3-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 14.1 готовили таким же образом, что и соединение 4.2, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (4,00 г, 72%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,65 (m, 3H), 6,62-6,70 (m, 1H), 6,53-6,60 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,60-2,73 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 1H), 1,41-1,46 (s, 9H), 1,22-1,32 (m, 3H), 1,06-1,20 (m, 2H) ppm.

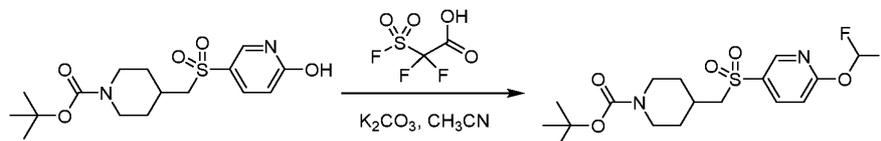


Соединение 14.2. трет-Бутил-4-(((6-гидроксипиридин-3-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-[[[(6-гидроксипиридин-3-ил)сульфонил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (14.1, 4,00 г, 12,33 ммоль) и рутения (III) хлорида (0,80 г, 3,85 ммоль) в THF/H<sub>2</sub>O (1:1 (об./об.), 60 мл) добавляли по каплям раствор NaIO<sub>4</sub> (12,0 г, 49,3 ммоль) в воде (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (30 мл)

и экстрагировали EtOAc (3×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир (100:1)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (2,40 г, 55%).

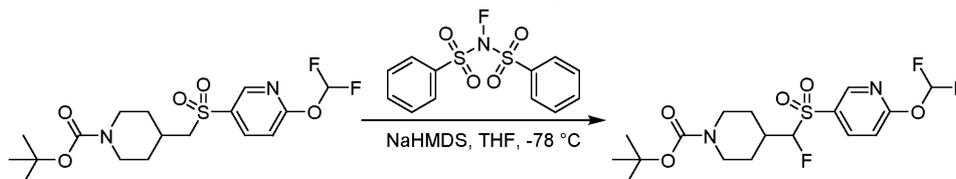
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,35 (s, 1H), 7,89-7,95 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,67-7,75 (m, 1H), 6,41-6,48 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,78-3,86 (d, J=13,3 Гц, 2H), 3,23-3,28 (d, J=6,3 Гц, 4H), 2,73 (s, 1H), 1,91-2,02 (m, 1H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,34-1,39 (s, 9H), 1,07-1,20 (m, 2H) ppm.



Соединение 14.3. трет-Бутил-4-(((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(((6-гидроксипиридин-3-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (14.2, 1,00 г, 2,81 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,590 г, 5,57 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (20 мл) добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (0,550 г, 3,09 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир (1:10-1:3 (об./об.))) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (1,00 г, 88%).

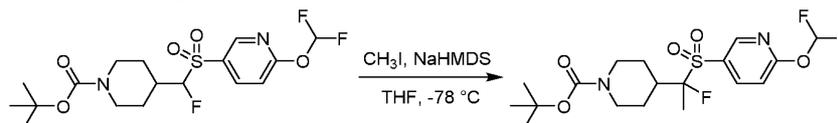
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74 (d, J=2,4, 1H), 8,21 (dd, J=2,4 Гц, 8,7 Гц, 1H), 7,31-7,78 (t, J=71,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,08 (d, J=13,5 Гц, 2H), 3,04 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,92 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,24-1,37 (m, 2H) ppm.



Соединение 14.4. трет-Бутил-4-(((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 14.4 готовили таким же образом, что и соединение 9.3, с получением необходимого продукта в виде желтого масла (0,20 г, 34%).

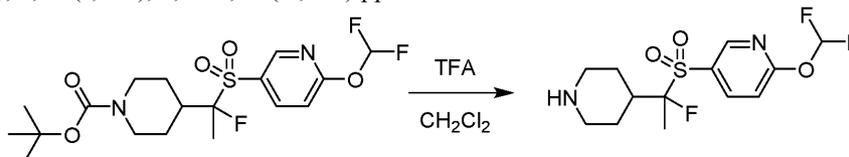
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (d, J=2,4, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,31-7,80 (t, J=71,7 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,77-4,95 (dd, J=6,0, 18,0 Гц, 1H), 4,19 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 3H), 1,47 (s, 9H) ppm.



Соединение 14.5. трет-Бутил-4-(1-(((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилат.

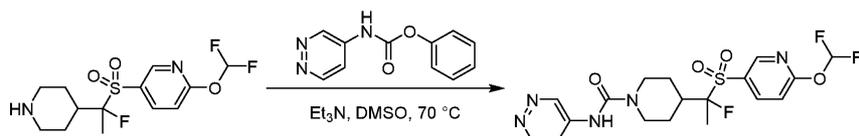
Соединение 14.5 готовили таким же образом, что и соединение 9.4, с получением необходимого продукта в виде желтого масла (0,100 г, 48%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (d, J=2,4, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,37-7,73 (t, J=71,6 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,24 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,43-2,59 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,81 (d, J=12,0 Гц, 1H), 1,55 (d, J=22 Гц, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,31-1,40 (m, 2H) ppm.



Соединение 14.6. 2-(Дифторметокси)-5-((1-фтор-1-(пиперидин-4-ил)этил)сульфонил)пиридин.

Соединение 14.6 готовили таким же образом, что и соединение 4.5, с получением необходимого продукта в виде желтого масла (0,300 г). Необходимый продукт использовали как есть в следующей реакции без очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 339,0 [M+H]<sup>+</sup>.

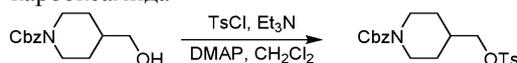


Соединение 14. 4-(1-((6-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 14 готовили таким же образом, что и соединение 9, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,116 г, 29%). LC-MS (ES, масса/заряд): 460,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,28 (d, J=2,0rm, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,88 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,37 (dd, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,83 (t, J=71,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,23-4,31 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (d, J=22,8 Гц, 3H), 1,40 (m, 2H) ppm.

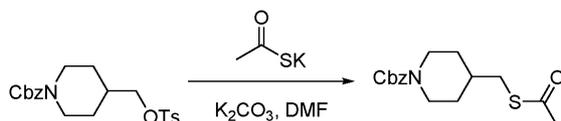
Пример 15. Получение 4-(1-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 15.1. Бензил-4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

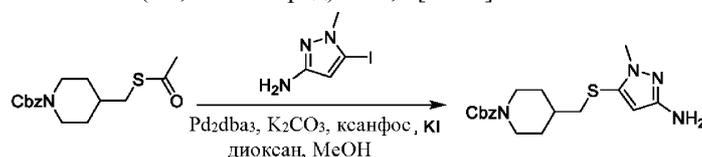
Соединение 15.1 готовили таким же образом, что и соединение 1.1, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (13,0 г, 80%). LC-MS (ES, масса/заряд): 404,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,38-7,78 (m, 7H), 5,10 (s, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,85 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H) ppm.



Соединение 15.2. Бензил-4-((карбамимидоилтио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

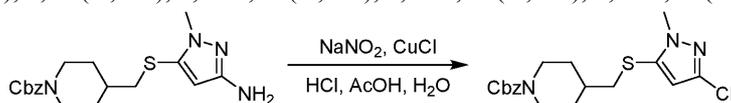
Соединение 15.2 готовили таким же образом, что и соединение 3.1, с получением необходимого продукта в виде коричневого масла (25,0 г). Материал использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 308,1 [M+H]<sup>+</sup>.



Соединение 15.3. Бензил-4-(((3-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 15.3 готовили таким же образом, что и соединение 4.2, с получением необходимого продукта в виде желтого масла (8,3 г, 59%).

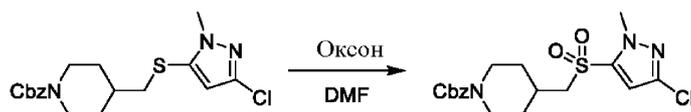
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,39 (m, 5H), 5,65 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,05-4,19 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,66-2,79 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,10-1,35 (m, 2H) ppm.



Соединение 15.4. Бензил-4-(((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору бензил-4-(((3-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,9 г, 5,27 ммоль) в концентрированной HCl (9,5 мл) и AcOH (57 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор нитрата натрия (0,551 г, 7,99 ммоль) в H<sub>2</sub>O (9,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Температуру повышали до 80°C и добавляли по каплям раствор хлорида меди (I) (2,09 г, 21,1 ммоль) в концентрированной HCl (9,5 мл) и AcOH (19 мл). Полученный раствор перемешивали в течение дополнительных 10 мин при поддержании температуры 70°C. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (100 мл) и объединяли органические слои. Полученный раствор промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир (1:2 (об./об.))) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,700 г, 35%).

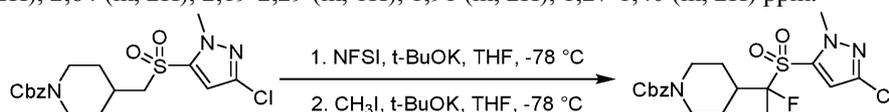
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,39 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,68-2,80 (m, 3H), 1,69-1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,22 (m, 2H) ppm.



Соединение 15.5. Бензил-4-(((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 15.5 готовили таким же образом, что и соединение 5.3, с получением необходимого продукта в виде желтого масла (8,3 г, 59%).

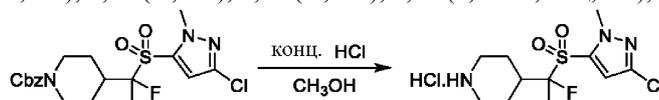
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26-7,39 (m, 5H), 6,14 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,17-4,28 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,27-1,40 (m, 2H) ppm.



Соединение 15.6. Бензил-4-(1-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору бензил-4-[(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-сульфонил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (15.5, 2,9 г, 7,04 ммоль) в THF (120 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям t-BuOK (7 мл, 7,04 ммоль, 1 М в THF), после чего по каплям добавляли раствор NFSI (1,33 г, 4,22 ммоль) в THF (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$  перед добавлением по каплям t-BuOK (21,1 мл, 21,12 ммоль, 1 М в THF). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$  перед добавлением по каплям йодметана (3,00 г, 21,14 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение дополнительных 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$  перед добавлением н-гексана (50 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC (ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  10:90 (об./об.) по нарастающей до ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  80:20 (об./об.) за 50 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,5 г, 83%).

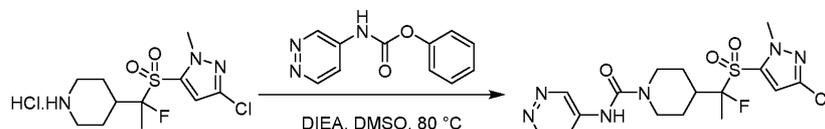
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,09-4,33 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,56-2,82 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,59 (d,  $J=24,0$  Гц, 3H), 1,40 (m, 2H) ppm.



Соединение 15.7. 4-(1-((3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидина гидрохлорид.

К раствору бензил-4-[1-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-сульфонил)-1-фторэтил]пиперидин-1-карбоксилата (15.6, 1,00 г, 2,25 ммоль, 1,00) в метаноле (5 мл) добавляли концентрированную HCl (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. При  $70^\circ\text{C}$  на масляной бане, а затем концентрировали. Полученный остаток осаждали метанолом (2 мл). Неочищенный продукт очищали при помощи повторной кристаллизации из эфира с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,429 г, 55%). LC-MS (ES, масса/заряд): 310,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,05 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,03-3,13 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,65 (d,  $J=24,0$  Гц, 3H) ppm;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -146,30 ppm.

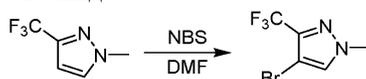


Соединение 15. 4-(1-((3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 15 готовили таким же образом, что и соединение 6, с получением необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (0,012 г, 8%). LC-MS (ES, масса/заряд): 430,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,20 (m, 1H), 8,84 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,83 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,66-1,42 (m, 5H) ppm;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -77,12, -145,34 ppm.

Пример 16. Получение 4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид

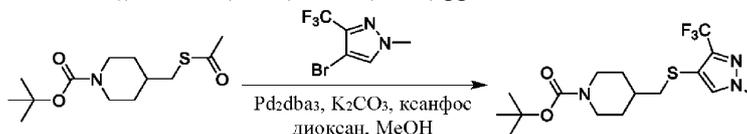


Соединение 16.1. 4-Бром-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол.

В 10-мл закупоренную пробирку, которую продували и в которой поддерживали инертную атмо-

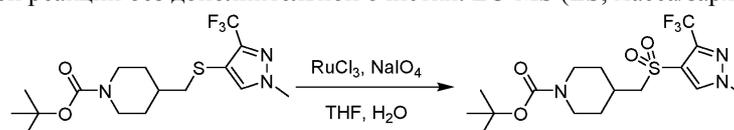
сферу аргона, помещали раствор 1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразола (10,0 г, 66,62 ммоль) и NBS (16,2 г, 66,62 ммоль) в DMF (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (1 л). Полученный раствор экстрагировали эфиром (3×200 мл), объединяли органические слои и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а затем концентрировали с получением необходимого продукта в виде желтого масла (12,0 г, неочищенное), которое использовали как есть без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46 (s, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm.



Соединение 16.2. трет-Бутил-4-(((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

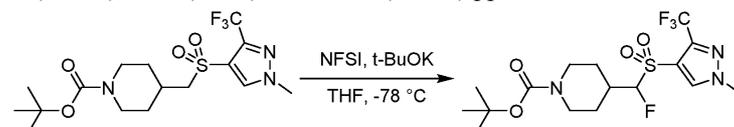
Соединение 16.2 готовили таким же образом, что и соединение 4.2, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,200 г, неочищенное). Необходимый продукт использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 279,9 [M+H-Вос]<sup>+</sup>.



Соединение 16.3. трет-Бутил-4-(((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 16.3 готовили таким же образом, что и соединение 14.2, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,200 г, 15%). Необходимый продукт использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки.

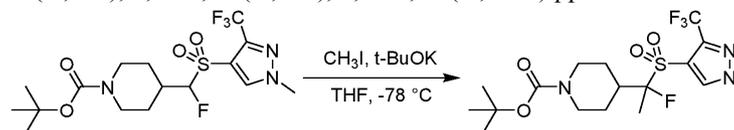
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,14 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,25-1,35 (m, 2H) ppm.



Соединение 16.4. трет-Бутил-4-(фтор((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

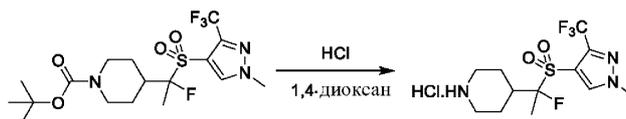
К раствору трет-бутил-4-[[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-сульфонил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (16.3, 0,450 мг, 1,09 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор t-BuOK (11 мл, 1,0 М в THF, 5,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч перед добавлением раствора NFSI (2,42 г, 7,63 ммоль) в THF (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 1 ч при -78°C перед гашением при помощи добавления ледяной воды (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединяли органические слои, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O 0:100 (об./об.) по нарастающей до ACN/H<sub>2</sub>O 100:0 (об./об.) за 50 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,200 г, 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (s, 1H), 4,87-5,00 (m, 1H), 4,18 (d, J=13,2 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,42-2,54 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 11H) ppm.



Соединение 16.5. трет-Бутил-4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

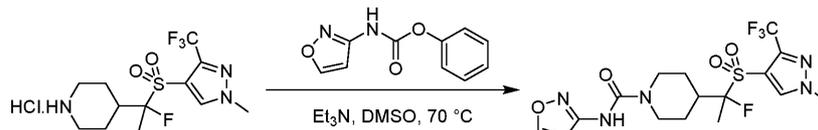
К раствору трет-бутил-4-[фтор[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-сульфонил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (16.4, 0,060 г, 0,14 ммоль) в THF (3 мл) при -78°C добавляли раствор t-BuOK (0,45 мл, 1,0 М в THF, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C перед добавлением по каплям йодметана (0,052 г, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 часов при -78°C перед гашением при помощи добавления ледяной воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде твердого вещества (0,040 г, неочищенное), которое использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 344 [M+H-Вос]<sup>+</sup>.



Соединение 16.6. 4-(1-Фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)этил)пиперидина гидрохлорид.

Соединение 16.4 готовили таким же образом, что и соединение 9.5, с получением необходимого продукта в виде белого вещества (0,104 г, 93%). LC-MS (ES, масса/заряд): 343,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,39 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,38-3,50 (m, 2H), 2,88-3,02 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,21 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,01 (dt, J=14,4, 3,0 Гц, 1H), 1,58-1,77 (m, 4H), 1,55 (s, 2H) ppm.

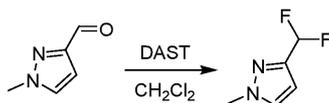


Соединение 16. 4-(1-Фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 16 готовили таким же образом, что и соединение 9, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,09 г, 22%). LC-MS (ES, масса/заряд): 454,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,39 (d, J=1,5 Гц, 2H), 6,68 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,00-4,30 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,84-2,93 (m, 2H), 2,48-2,58 (m, 1H), 2,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 1,84 (d, J=12,6 Гц, 1H), 1,33-1,61 (m, 5H) ppm; <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -61,149, -61,182, -144,269, -144,300 ppm.

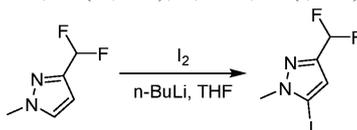
Пример 17. Получение 4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 17.1. 3-(Дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол.

К раствору 1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегида (4,00 г, 36,33 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) при 0°C добавляли по каплям DAST (23,4 г, 145,17 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем гасили добавлением насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде масла (4,8 г, неочищенное), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

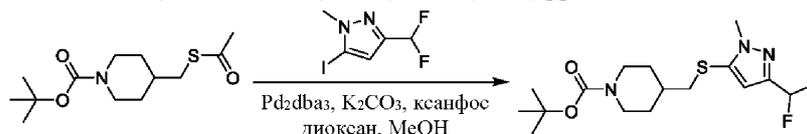
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32-7,37 (m, 1H), 6,44-6,45 (t, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.



Соединение 17.2. 3-(Дифторметил)-5-йод-1-метил-1Н-пиразол.

К раствору 3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразола (17.1, 4,8 г, 36,33 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C добавляли по каплям n-BuLi (20,0 мл, 2,5 М в n-гексане). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C перед добавлением по каплям раствора I<sub>2</sub> (13,8 г, 54,49 ммоль) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C перед гашением при помощи добавления NH<sub>4</sub>Cl<sub>(насыщ.)</sub> (100 мл). Полученный раствор экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2×200 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3(водн.)</sub> (2×100 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта (9,0 г, неочищенный), который использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,51-6,78 (m, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm.

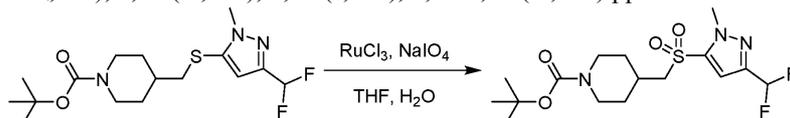


Соединение 17.3. трет-Бутил-4-(((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 17.3 готовили таким же образом, что и соединение 4.2, с получением необходимого продукта в виде темно-красного масла (0,370 г, 38%). Необходимый продукт использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,44-6,74 (m, 2H), 4,08-4,17 (m, 2H), 3,83-3,96 (m, 3H), 2,62-2,76 (m,

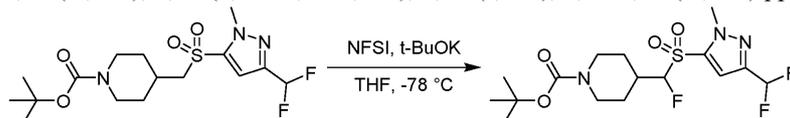
4H), 1,82 (d,  $J=13,2$  Гц, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 8H), 1,09-1,28 (m, 2H) ppm.



Соединение 17.4. трет-Бутил-4-(((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 17.4 готовили таким же образом, что и соединение 14.2, с получением необходимого продукта в виде темно-красного масла (0,200 г, 68%). Необходимый продукт использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки.

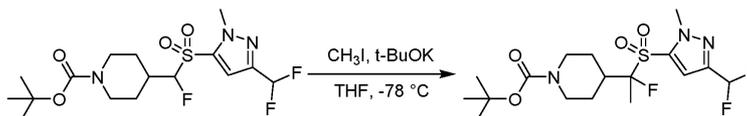
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,05 (s, 1H), 6,67 (t,  $J=54,7$  Гц, 1H), 4,17 (m, 5H), 3,11 (d,  $J=6,4$  Гц, 2H), 2,68-2,84 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,90 (d,  $J=13,5$  Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,22-1,41 (m, 2H) ppm.



Соединение 17.5. трет-Бутил-4-(((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 17.5 готовили таким же образом, что и соединение 16.4 с получением необходимого продукта в виде желтого масла (0,900 г, 29%).

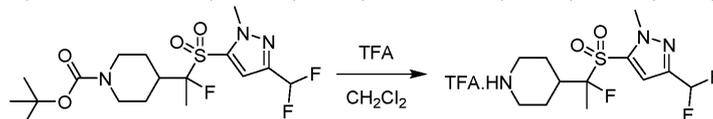
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,11 (s, 1H), 6,68 (t,  $J=54,7$  Гц, 1H), 5,03 (d,  $J=6,4$  Гц, 0,5H), 4,87 (d,  $J=6,4$  Гц, 0,5H), 4,16 (s, 5H), 2,86-2,69 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



Соединение 17.6. трет-Бутил-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 17.6 готовили таким же образом, что и соединение 16.5, с получением необходимого продукта в виде прозрачного масла (0,900 г, 29%).

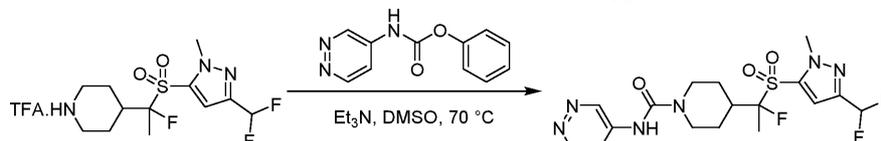
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,11 (s, 1H), 6,70 (t,  $J=54,7$  Гц, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,13 (d,  $J=12,2$  Гц, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,47 (s, 9H) ppm.



Соединение 17.7. Трифторуксусная кислота 4-[1-[3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-илсульфонил]-1-фторэтил]пиперидина.

Соединение 17.7 готовили таким же образом, что и соединение 4.5, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,496 г, 69%). Необходимый продукт использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 326,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 367,1  $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,24 (s, 1H), 6,80 (t,  $J=54,5$  Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,57-1,87 (m, 5H) ppm.

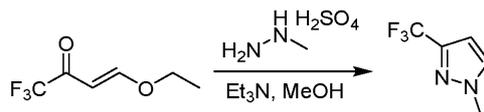


Соединение 17. Трифторуксусная кислота 4-[1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)-1-фторэтил]-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамидфторэтил]пиперидина.

Соединение 17 готовили таким же образом, что и соединение 9, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,068 г, 60%). LC-MS (ES, масса/заряд): 447,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,20 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,84 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (t,  $J=54,3$  Гц, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,65-1,48 (m, 5H) ppm.

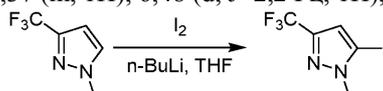
Пример 18. Получение (R)-4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 18.1. 1-Метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол.

К раствору (3E)-4-этокси-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-она (29,0 г, 172,50 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляли порциями сернокислый метилгидразин (39,8 г, 276,10 ммоль), после чего добавляли порциями триэтиламин (18,0 г, 177,88 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C. Полученную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Затем реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (200 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде светло-коричневого масла (29,0 г, неочищенное), которое использовали как есть в следующей реакции. LC-MS (ES, масса/заряд): 151,0 [M+H]<sup>+</sup>, 192,0 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

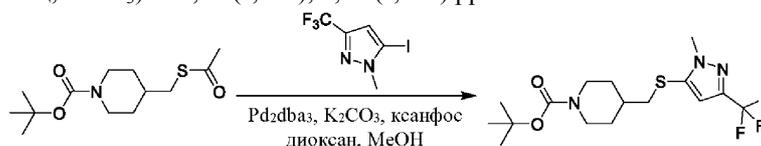
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 (m, 1H), 6,48 (d, J=2,2 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm.



Соединение 18.2. 5-Йод-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол.

К раствору 1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразола (18,1, 3,7 г, 24,65 ммоль) в THF (40 мл) при -78°C добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M в н-гексане, 11,2 мл, 27,11 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при -78°C перед добавлением по каплям раствора I<sub>2</sub> (10,0 г, 39,44 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин перед гашением при помощи добавления насыщенного NH<sub>4</sub>Cl<sub>(водн.)</sub> (100 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3(водн.)</sub> (2×100 мл) и солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (8,0 г, неочищенное), которое использовали как есть в следующей реакции. LC-MS (ES, масса/заряд): 276,8 [M+H]<sup>+</sup>, 317,8 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

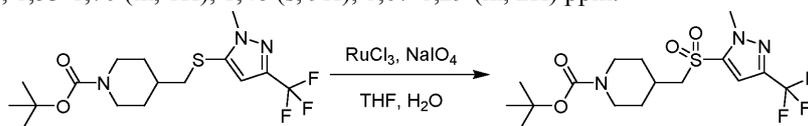
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,67 (s, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.



Соединение 18.3. трет-Бутил-4-(((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 18.3 готовили таким же образом, что и соединение 4.2, с получением необходимого продукта в виде темно-красного масла (2,20 г, 85%). Необходимый продукт использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки.

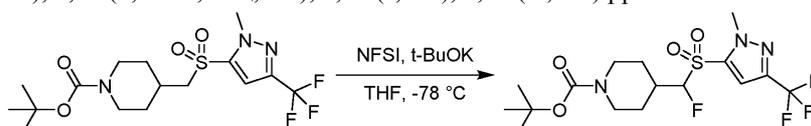
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,53 (s, 1H), 4,13 (d, J=13,1 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,60-2,78 (m, 4H), 1,82 (d, J=13,5 Гц, 2H), 1,53-1,70 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,07-1,29 (m, 2H) ppm.



Соединение 18.4. трет-Бутил-4-(((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 18.4 готовили таким же образом, что и соединение 14.2, с получением необходимого продукта в виде темно-красного масла (3,5 г, 92%). Необходимый продукт использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки.

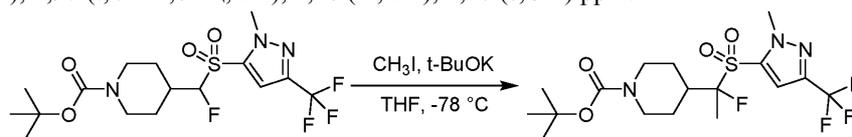
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,09 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 3,12 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,71-2,83 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,90 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (m, 2H) ppm.



Соединение 18.5. трет-Бутил-4-(фтор((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 18.5 готовили таким же образом, что и соединение 16.4, с получением необходимого продукта в виде желтого масла (0,100 г, 27%).

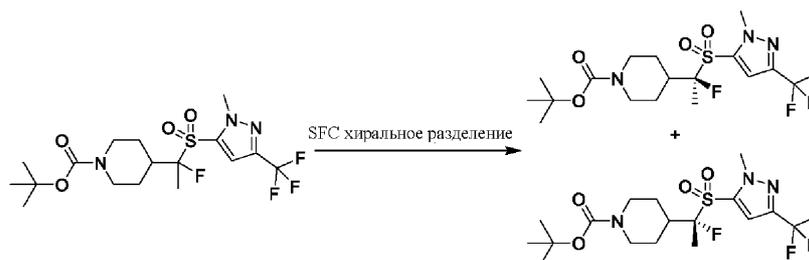
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,15 (s, 1H), 4,97 (dd,  $J=48,0, 6,5$  Гц, 1H), 4,21 (m, 5H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,97 (t,  $J=12,8$  Гц, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



Соединение 18.6. трет-Бутил-4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

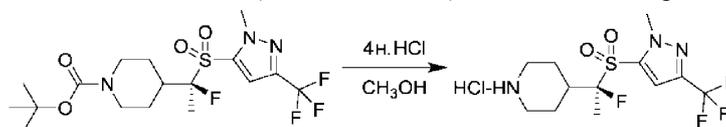
Соединение 18.6 готовили таким же образом, что и соединение 16.5, с получением необходимого продукта в виде прозрачного масла (10,0 г, 86%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,12 (s, 1H), 4,25 (d,  $J=15,2$  Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,70 (tt,  $J=12,9, 2,6$  Гц, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,08 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 1,79 (d,  $J=13,3$  Гц, 1H), 1,58 (d,  $J=22,4$  Гц, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,19-1,40 (m, 2H) ppm.



Соединение 18.6a трет-бутил (R)-4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилат и соединение 18.6b трет-бутил-(S)-4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилат.

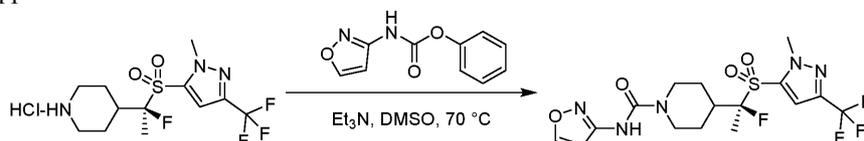
Энантиомеры трет-бутил-4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (18.6, 3,3 г) разделяли с использованием препаративной SFC (колонка: Phenomenex Lux 5u Cellulose-4250x50 мм; подвижная фаза А:  $\text{CO}_2$ :80, подвижная фаза В:  $\text{MeOH}$ :20; скорость потока: 150 мл/мин; 220 нм) с получением  $\text{RT}_1=3,04$  мин (18.6a, 1,3 г, 78%) в виде белого твердого вещества и  $\text{RT}_2=3,59$  мин (18.6b, 1,3 г, 78%) в виде белого твердого вещества.



Соединение 18.7. (R)-4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)пиперидина гидрохлорид.

К раствору трет-бутил-4-[(1R)-1-фтор-1-[(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил]этил]пиперидин-1-карбоксилата (18.6a, 1,3 г, 2,93 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) добавляли 4н.  $\text{HCl}$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали. Полученный остаток растворяли в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5 мл) и осаждали добавлением  $\text{Et}_2\text{O}$  (8 мл) с получением необходимого продукта (1,03 г, 92%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ES, масса/заряд): 344,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 385,0  $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,42 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,46 (d,  $J=8,9$  Гц, 2H), 3,06 (dt,  $J=14,0, 10,5$  Гц, 2H), 2,62-2,79 (m, 1H), 2,34 (d,  $J=14,6$  Гц, 1H), 2,09 (d,  $J=14,5$  Гц, 1H), 1,77 (t,  $J=12,8$  Гц, 2H), 1,66 (d,  $J=22,9$  Гц, 3H) ppm.

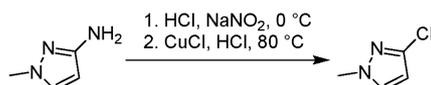


Соединение 18. (R)-4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 18 готовили таким же образом, что и соединение 9, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,09 г, 22%). LC-MS (ES, масса/заряд): 454,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8,36 (s, 1H), 8,01-8,16 (m, 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,39 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,17 (s, 5H), 2,82-3,00 (m, 2H), 2,45-2,61 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 3H), 1,41-1,58 (m, 2H) ppm.

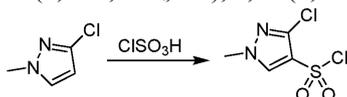
Пример 19. Получение 4-(1-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



## Соединение 19.1. 3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол.

К раствору 1-метил-1Н-пиразол-3-амина (5,0 г, 51,48 ммоль) в концентрированной  $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$  (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{NaNO}_2$  (3,56 г, 51,59 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $0^\circ\text{C}$  перед добавлением к раствору  $\text{CuCl}$  (5,1 г, 51,48 ммоль) в концентрированной  $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$  (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $80^\circ\text{C}$ , а затем гасили добавлением  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл). Полученный раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл), промывали солевым раствором ( $3 \times 50$  мл), сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{петролейный эфир}=1:1$  (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества (1,9 г, 32%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,57 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,22 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 3,85 (s, 3H) ppm.



## Соединение 19.2. 3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонилхлорид

3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол (19.1, 3,0 г, 25,74 ммоль) добавляли к хлорсульфоновой кислоте (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $100^\circ\text{C}$ . Затем реакционную смесь гасили добавлением воды/льда (200 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 200$  мл), промывали солевым раствором ( $3 \times 200$  мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (10% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (4,2 г, 76%).

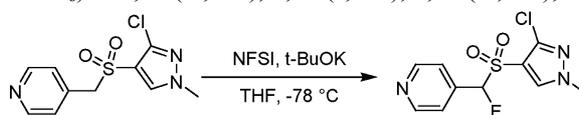
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,48 (d,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7,90 (d,  $J=3,0$  Гц, 3H) ppm.



## Соединение 19.3. 4-((3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)пиридин.

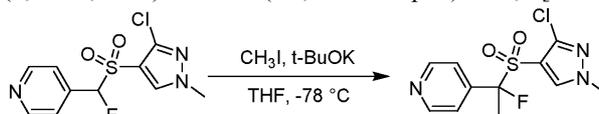
К раствору  $\text{NaHCO}_3$  (5,86 г, 69,75 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (5,86 г, 69,75 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (7,5 мл) при  $50^\circ\text{C}$  добавляли раствор 3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонилхлорида (19.2, 5,0 г, 23,25 ммоль) в диоксане (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при  $50^\circ\text{C}$ , а затем концентрировали. Полученный остаток затем добавляли к раствору 4-(бромметил)пиридина гидробромида (4,94 г, 19,53 ммоль) в DMF (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, а затем нагревали до  $50^\circ\text{C}$  в течение дополнительных 2 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  мл), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{NaSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (3,7 г, неочищенное), которое использовали как есть в следующей реакции без очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 271,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 312,9  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,56 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm.



## Соединение 19.4. 4-((3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)фторметил)пиридин.

К раствору 4-[(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил)метил]пиридина (19.3, 200 мг, 0,74 ммоль) в THF (5 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли  $t\text{-BuOK}$  (0,44 мл, 0,44 ммоль, 1 М в THF) и NFSI (127 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-78^\circ\text{C}$ , а затем гасили добавлением  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Полученный раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  мл), промывали солевым раствором ( $3 \times 20$  мл), сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,100 г, 47%). LC-MS (ES, масса/заряд): 290,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 331,2  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .

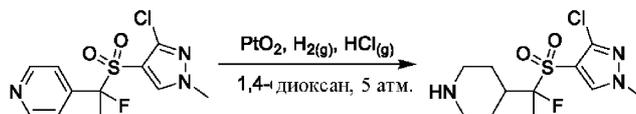


## Соединение 19.5. 4-(1-((3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиридин.

К раствору 4-[(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил)(фторметил)пиридина (19.4, 100 г, 0,35 ммоль) в THF (5 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли  $t\text{-BuOK}$  (0,42 мл, 0,42 ммоль, 1 М в THF) и иодметан (0,58 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-78^\circ\text{C}$ , а затем гасили добавлением  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Полученный раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  мл), промывали солевым раствором ( $3 \times 20$  мл),

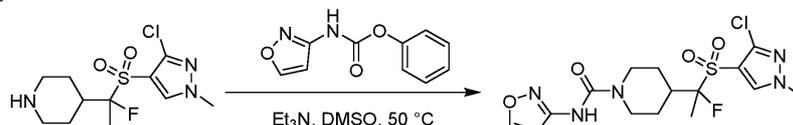
сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир=4:1 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,80 г, 76%). LC-MS (ES, масса/заряд): 303,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,70-8,59 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,14 (d,  $J=22,8$  Гц, 3H) ppm.



Соединение 19.6. 4-(1-((3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин.

В корпусный реактор, работающий под давлением, содержащий раствор 4-(1-((3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиридина (0,150 г, 0,49 ммоль) в 4н.  $\text{HCl}$  в диоксане (3 мл), добавляли  $\text{PtO}_2$  (0,75 г, 0,245 ммоль). Систему продували, а затем поддерживали атмосферу  $\text{H}_2(\text{г})$  (5 атм.) и перемешивали в течение 2 ч при  $35^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, откачивали и продували  $\text{N}_2(\text{г})$ . Твердые вещества удаляли фильтрованием и реакционную смесь концентрировали с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,120 г, неочищенное). Материал использовали как есть в следующей реакции. LC-MS (ES, масса/заряд): 310,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 351,1  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .

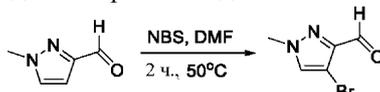


Соединение 19. 4-(1-((3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 19 готовили таким же образом, что и соединение 9, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,011 г, 7%). LC-MS (ES, масса/заряд): 420,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 465,3  $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,45 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,76 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 4,30 (t,  $J=16,4$  Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,25 (d,  $J=13,4$  Гц, 1H), 1,88 (d,  $J=13,0$  Гц, 1H), 1,66 (d,  $J=23,0$  Гц, 3H), 1,52 (m, 2H) ppm.

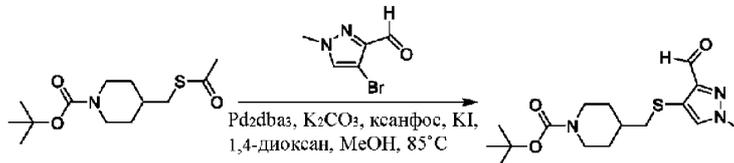
Пример 20. Получение (R)-4-(1-((3-(диформетил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 20.1. 4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид.

К раствору 1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегида (150 г, 1,36 моля) в DMF (1000 мл) добавляли NBS (240 г, 1,35 моля). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $50^\circ\text{C}$ , а затем гасили добавлением ледяной воды (2000 мл). Реакционную смесь охлаждали до  $-10^\circ\text{C}$  с помощью ледяной/соляной бани и собирали фильтрованием твердые вещества с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (200 г, 78%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,90 (d,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.

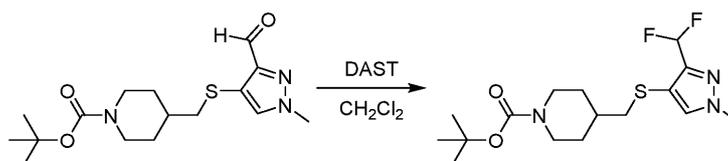


Соединение 20.2. трет-Бутил-4-(((3-формил-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегида (20.1, 20 г, 105,81 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$  (5,4 г, 5,22 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (36 г, 260,47 ммоль), ксантофос (6,1 г, 10,54 ммоль), KI (1,7 г, 10,58 ммоль) и трет-бутил-4-[(ацетилсульфанил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (34 г, 124,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям MeOH (40 г, 1,25 моля). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при  $85^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры при помощи бани с ледяной водой и удаляли фильтрованием твердые вещества. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии ( $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир=1/2 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (24 г, 60%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,02 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,77 (d,

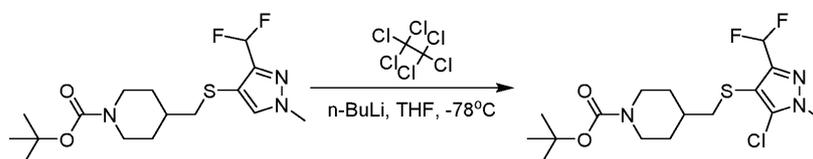
J=6,9 Гц, 2H), 2,68 (t, J=12,9 Гц, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,32-1,11 (m, 2H) ppm.



Соединение 20.3. трет-Бутил-4-(((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(((3-формил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилата (20.2, 50 г, 147,30 ммоль) в дихлорметане (500 мл) при 0°C добавляли по каплям DAST (95 г, 589,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 30°C. Температуру понижали до 0°C и реакционную смесь гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (водн.). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×1000 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (EtOAc/петролейный эфир=1/5 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (35 г, 66%).

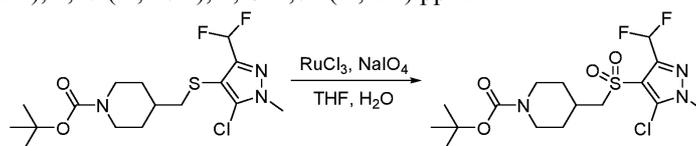
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,73 (s, 1H), 6,74 (t, J=53,9 Гц, 1H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,87 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,66 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2,58 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,81 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,07 (m, 2H) ppm.



Соединение 20.4. трет-Бутил-4-(((5-хлор-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилата (20.3, 30 г, 83,00 ммоль) в THF (400 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор n-BuLi (50 мл, 124,5 ммоль, 2,5 М в н-гексане). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин перед добавлением по каплям раствора перхлорэтана (23,6 г, 99,72 ммоль) в THF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C перед гашением при помощи добавления насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (100 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×500 мл), промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а затем концентрировали с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (30 г, неочищенное), которое использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки.

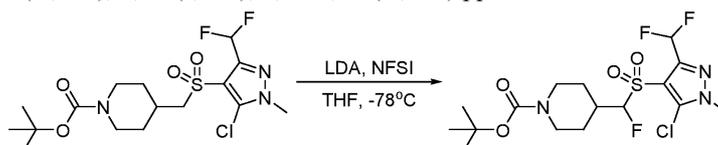
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,68 (t, J=53,8 Гц, 1H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,90 (t, J=0,9 Гц, 3H), 2,71-2,56 (m, 4H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,45 (m, 10H), 1,19-1,04 (m, 2H) ppm.



Соединение 20.5. трет-Бутил-4-(((5-хлор-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 20.5 готовили таким же образом, что и соединение 14.2, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (28 г, 86%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,03 (t, J=53,8 Гц, 1H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,10 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,36-1,18 (m, 3H) ppm.

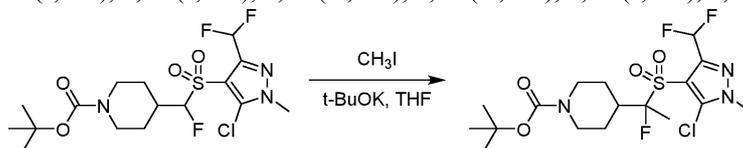


Соединение 20.6. трет-Бутил-4-(((5-хлор-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(((5-хлор-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (20.5, 25 г, 58,43 ммоль) в THF (300 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA (43 мл, 87,64 ммоль, 2,0 М в THF), после чего по каплям добавляли раствор NFSI (22 г, 58,43 ммоль) в THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C, а за-

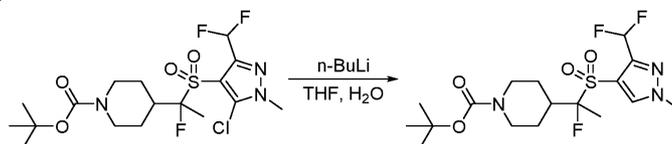
тем гасили добавлением насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{водн.})}$  (500 мл). Реакционную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 500$  мл), промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии ( $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир=1/4 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (18 г, 69%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6,96 (t,  $J=53,2$  Гц, 1H), 5,27 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 5,11 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,16-4,02 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,95-0,74 (m, 2H) ppm.



Соединение 20.7. трет-Бутил-4-(1-((5-хлор-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилат.

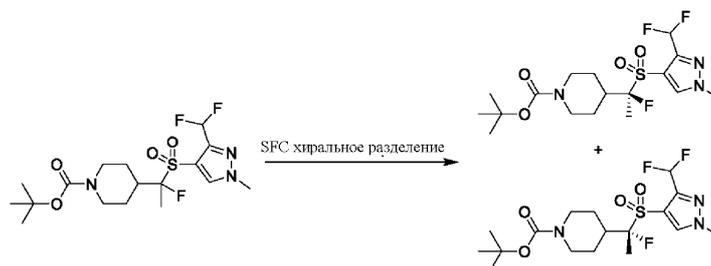
К раствору трет-бутил-4-(((5-хлор-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилата (20.6, 15,6 г, 34,99 ммоль) в THF (250 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям раствор  $t\text{-BuOK}$  (70 мл, 69,98 ммоль, 1,0 М в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин перед добавлением по каплям йодметана (7,4 г, 52,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при  $-78^\circ\text{C}$  перед гашением при помощи добавления насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{водн.})}$  (500 мл). Полученный раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 500$  мл), промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а затем концентрировали с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (15 г, неочищенное), которое использовали непосредственно на следующем этапе без очистки.



Соединение 20.8. трет-Бутил-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилат.

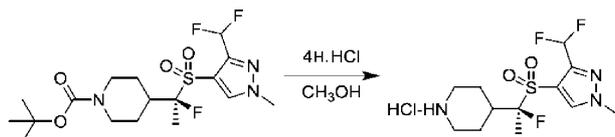
К раствору трет-бутил-4-(1-((5-хлор-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (20.7, 25 г, 54,36 ммоль) в THF (400 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям  $n\text{-BuLi}$  (28 мл, 70,66 ммоль, 2,5 М в гексанах). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$  перед гашением при помощи добавления ледяной воды (200 мл). Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 500$  мл), промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи Flash-Prep-HPLC (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, ACN:  $\text{H}_2\text{O}$ =20:80 (об./об.) по нарастающей до ACN: $\text{H}_2\text{O}$ =95:5 (об./об.) за 60 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (15 г, 65%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,85 (s, 1H), 6,95 (t,  $J=53,3$  Гц, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,79-2,59 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,53 (d,  $J=22,2$  Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (m, 2H) ppm.



Соединение 20.8a трет-бутил-(R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилат и соединение 20.8b трет-бутил-(S)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилат.

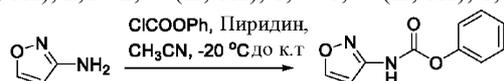
Энантиомеры трет-бутил-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (20.8, 63,6 г) разделяли с использованием препаративной SFC (колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4 ( $5 \times 25$  см, 5 мкм); подвижная фаза A:  $\text{CO}_2$ :70, подвижная фаза B:  $\text{EtOH}$ :30; скорость потока: 150 мл/мин; 220 нм) с получением  $\text{RT}_1=1,448$  мин (20.8a, 24,0 г, 91%,  $[\alpha]_D^{20}=-26,9$  ( $C=0,37$  г/100 мл,  $T=23,6^\circ\text{C}$ , MeOH)) в виде белого твердого вещества и  $\text{RT}_2=1,744$  мин (20.8b, 24,0 г, 91%,  $[\alpha]_D^{20}=+23,4$  ( $C=0,33$  г/100 мл,  $T=24,6^\circ\text{C}$ , MeOH)) в виде белого твердого вещества.



Соединение 20.9. (R)-4-(1-((3-(Дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидина гидрохлорид.

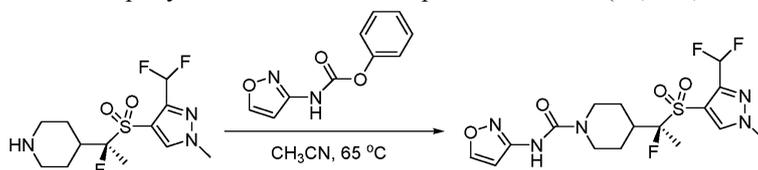
Соединение 20.9 готовили таким же образом, что и соединение 18.7, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (15,0 г, 85%). LC-MS (ES, масса/заряд): 326,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,29 (s, 1H), 6,92 (t, J=53,1 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,56-1,38 (m, 5H) ppm.



Соединение 20.10. Фенилизоксазол-3-илкарбамат.

К раствору 3-амино-изоксазола (25 г, 0,297 ммоль) и пиридина (29,0 мл, 0,356 ммоль) в ацетонитриле (600 мл) добавляли по каплям фенилхлорформат (39,1 мл, 0,312 ммоль) при -20°C в течение 15 мин. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого реакционную смесь концентрировали и к остатку добавляли ледяную воду (500 мл). Суспензию фильтровали и твердое вещество промывали водой и сушили in vacuo с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (58,76 г, выход 97%).

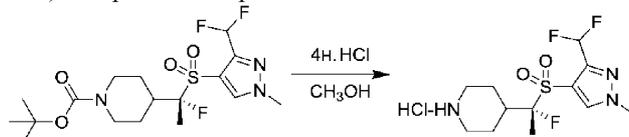


Соединение 20. (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидина (20.9, 20,0 г, 61,46 ммоль) в ацетонитриле (246 мл, 0,5 М) добавляли порциями 3-аминоизоксазолфенилкарбамат (13,18 г, 64,54 ммоль) при 65°C в течение 5 мин. После перемешивания при 65°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ISCO CombiFlash, 330 г колонка, САТ# 69-2203-330) с использованием MeOH/DCM=от 0% до 2% (об./об.) в качестве элюента с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (25,6 г, выход 96%). LC-MS- (ES, масса/заряд): 436,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,98 (t, J=53,1 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,32-4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 5H) ppm; <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ -114,3 до -117,1 (m, 2F), -144,8 (s, 1F) ppm.

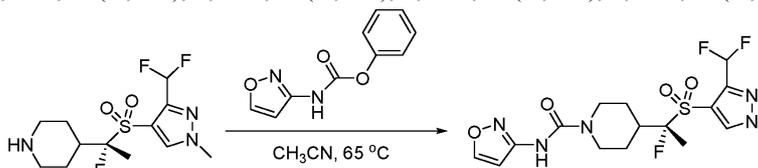
Пример 21. Получение (S)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 21.1. (S)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидина гидрохлорид.

Соединение 21.1 готовили таким же образом, что и соединение 18.7, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (15,0 г, 85%). LC-MS (ES, масса/заряд): 326,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,29 (s, 1H), 6,92 (t, J=53,1 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,56-1,38 (m, 5H) ppm.



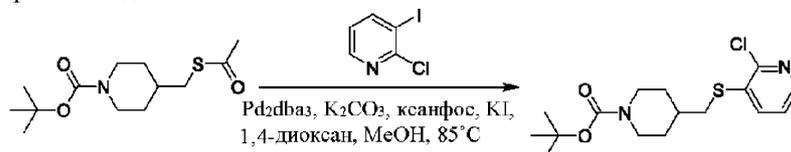
Соединение 21. (S)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору (S)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидина (21.1, 0,20 г, 0,553 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 3-

аминоизоксазолфенилкарбамат (0,118 г, 0,580 ммоль), а затем триметиламин (0,167 г, 1,65 ммоль). После перемешивания при 65°C в течение ночи реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления (0-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O (оба с содержанием 0,1%TFA)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,162 г, 67%). LC-MS (ES, масса/заряд): 436,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,60 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,99 (t, J=52,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 5H) ppm; <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ -114,3 до -117,1 (m, 2F), -144,8 (s, 1F) ppm.

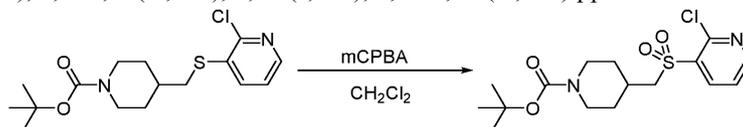
Пример 22. Получение 4-(дифтор(имидазо[1,2-а]пиридин-вилсульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 22.1. трет-Бутил-4-(((2-хлорпиридин-3-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 22.1 готовили таким же образом, что и соединение 4.2, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (1,99 г, 55%).

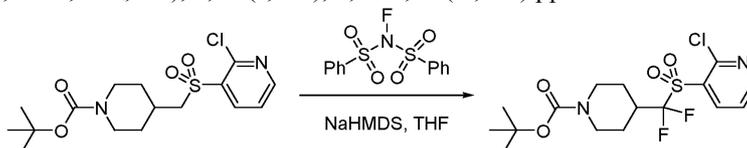
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,16-8,18 (dd, J=4,4, 1,6 Гц, 1H), 7,827,85 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,39-7,42 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 3,92-3,95 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,99-3,00 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,79-1,82 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,10-1,14 (m, 2H) ppm.



Соединение 22.2. трет-Бутил-4-(((2-хлорпиридин-3-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 22.2 готовили таким же образом, что и соединение 4.3, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,72 г, 53%).

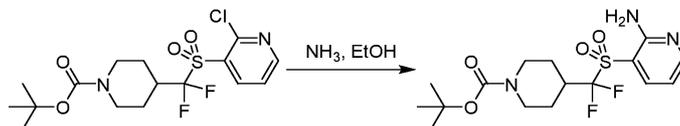
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,74-8,76 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,44-8,46 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,73-7,76 (dd, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 3,84-3,87 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,56-3,57 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,72-1,75 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,17-1,26 (m, 2H) ppm.



Соединение 22.3. трет-Бутил-4-(((2-хлорпиридин-3-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 22.3 готовили таким же образом, что и соединение 4.4, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,36 г, 66%).

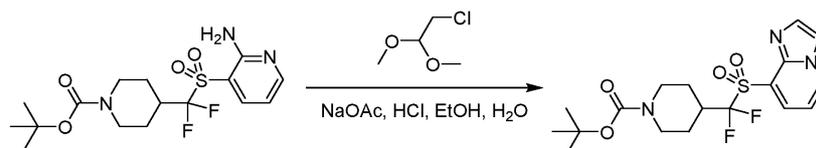
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70-8,71 (dd, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,41-8,43 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,51-7,54 (dd, J=7,6, 4,8, 4,8 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,74-2,77 (m, 3H), 2,06-2,09 (d, J=13,6 Гц, 2H), 1,60-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.



Соединение 22.4. трет-Бутил-4-(((2-аминопиридин-3-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксилат.

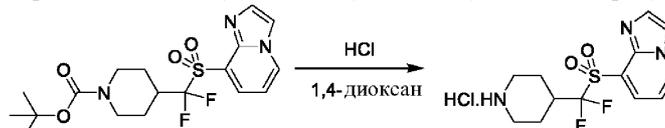
К раствору трет-бутил-4-(((2-хлорпиридин-3-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (22.3, 0,360 г, 0,88 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли насыщенный NH<sub>3</sub> в EtOH (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (EtOAc/петролейный эфир=1/1 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,100 г, 29%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,31-8,33 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,94-7,96 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,76-6,80 (dd, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,22-4,25 (d, J=8,7 Гц, 2H), 2,62-2,78 (m, 3H), 2,04-2,08 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



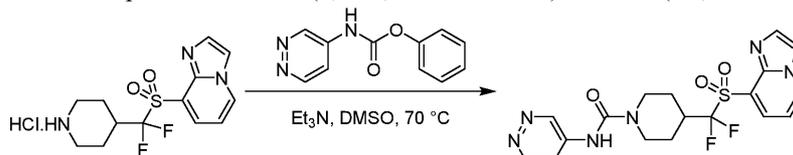
Соединение 22.5. трет-Бутил-4-(дифтор(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илсульфонил)метил)-пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(((2-аминопиридин-3-ил)сульфонил)дифторметил)-пиперидин-1-карбоксилата (22.4, 0,100 г, 0,26 ммоль) в EtOH (1,2 мл) и H<sub>2</sub>O (1,4 мл) добавляли NaOAc (0,526 г, 2,52 экв.), 2-хлор-1,1-диметоксиэтан (0,59 г, 0,47 ммоль) и бн. HCl (0,1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 75°C. EtOH удаляли под вакуумом и полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (EtOAc/петролейный эфир=1/1 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,75 г, 71%). LC-MS (ES, масса/заряд): 316 [M+H]<sup>+</sup>.



Соединение 22.6. 8-((Дифтор(пиперидин-4-ил)метил)сульфонил)имидазо[1,2-а]пиридина гидрохлорид.

Соединение 22.6 готовили таким же образом, что и соединение 9.5, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,51 г, неочищенное). LC-MS (ES, масса/заряд): 316 [M+H]<sup>+</sup>.

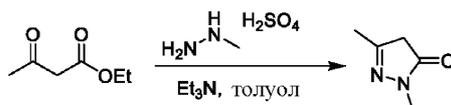


Соединение 22. 4-(Дифтор(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илсульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 22 готовили таким же образом, что и соединение 9, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,33 г, 47%). LC-MS (ES, масса/заряд): 437 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,25-9,26 (m, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,04-9,06 (dd, J=6,9, 1,2 Гц, 1H), 8,84-8,86 (dd, J=6,0, 0,6 Гц, 1H), 8,22-8,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,03-8,05 (dd, J=7,2, 0,9 Гц, 1H), 7,77-7,78 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,73-7,76 (dd, J=6,0, 2,8 Гц, 1H), 7,18-7,20 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,22-4,27 (d, J=14,1 Гц, 2H), 2,89-2,97 (t, J=12,8 Гц, 3H), 2,08-2,10 (d, J=5,4 Гц, 2H), 1,48-1,54 (m, 2H) ppm.

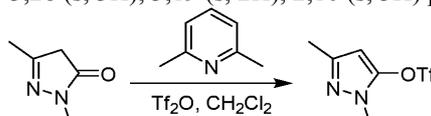
Пример 23. Получение 4-(((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 23.1. 2,5-Диметил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он.

К раствору сернокислого метилгидразина (5,47 г, 37,95 ммоль) в толуоле (100 мл) при 0°C добавляли по каплям триэтиламин (30,7 г, 303,39 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C перед добавлением по каплям этил-3-оксобутаноата (5 г, 38,42 ммоль), после чего порциями добавляли сульфат магния (9,12 г, 2,00 экв.). Полученному раствору давали прореагировать, при этом перемешивая, в течение дополнительных 2 дней при комнатной температуре. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (6% (об./об.) CH<sub>3</sub>OH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (8 г, неочищенное).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm.

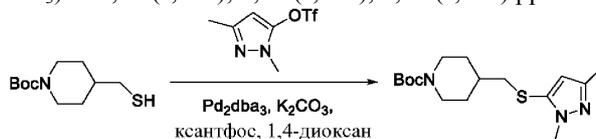


Соединение 23.2. 1,3-Диметил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-илтрифторметансульфонат.

К раствору 2,5-диметил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она (23.1, 2 г, 17,84 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли по каплям 2,6-диметилпиридин (2,86 г, 26,76 ммоль), после чего добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (6,54 г, 23,18 ммоль). Полученный раствор перемешивали в

течение 2 ч при комнатной температуре, а затем гасили добавлением H<sub>2</sub>O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (9% (об./об.) EtOAc в петролейном эфире) с получением необходимого продукта в виде желтого масла (0,750 г, 17%).

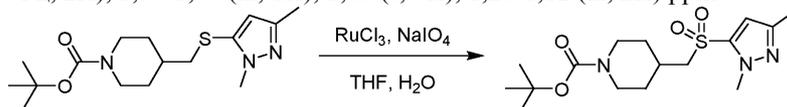
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,93 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) ppm.



Соединение 23.3. трет-Бутил-4-(((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 1,3-диметил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-илтрифторметансульфоната (23.2, 1,9 г, 7,78 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли трет-бутил-4-(меркаптометил)пиперидин-1-карбоксилат (1.3, 1,8 г, 7,78 ммоль), карбонат калия (2,69 г, 19,46 ммоль), ксантофос (0,450 г, 0,78 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,403 г, 0,44 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (22% EtOAc в петролейном эфире) с получением необходимого продукта в виде желтого масла (1,95 г, 77%).

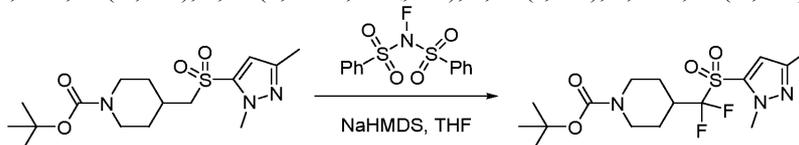
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,08 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,71-2,63 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,82 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23-1,12 (m, 2H) ppm.



Соединение 23.4. трет-Бутил-4-(((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 23.4 готовили таким же образом, что и соединение 14.2, с получением необходимого продукта в виде желтого масла (1,60 г, 7%). LC-MS (ES, масса/заряд): 437 [M+H]<sup>+</sup>.

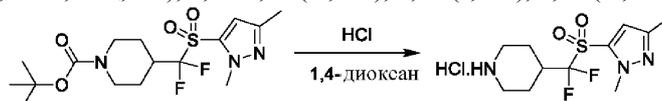
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,61 (s, 1H), 4,16-4,06 (m, 5H), 3,07 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,87 (d, J=13,5 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H) ppm.



Соединение 23.5. трет-Бутил-4-(((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксилат.

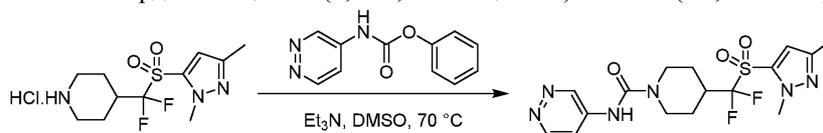
Соединение 23.5 готовили таким же образом, что и соединение 4.4, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,66 г, неочищенное), которое использовали как есть в следующей реакции без очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,77 (s, 1H), 4,22-4,27 (d, J=13,2 Гц, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,67-2,79 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,03-2,07 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (m, 2H) ppm.



Соединение 23.6. 4-(((1,3-Диметил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидина гидрохлорид.

Соединение 23.6 готовили таким же образом, что и соединение 9.5, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,51 г, неочищенное). LC-MS (ES, масса/заряд): 294 [M+H]<sup>+</sup>.

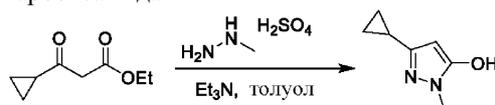


Соединение 23. 4-(((1,3-Диметил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 23 готовили таким же образом, что и соединение 9, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,33 г, 47%). LC-MS (ES, масса/заряд): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,27-9,23 (m, 2H), 8,88 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,24 (d, J=13,2 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,02-2,88 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H) ppm.

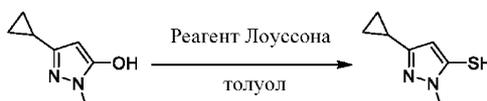
Пример 24. Получение 4-(((3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 24.1. 3-Циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ол.

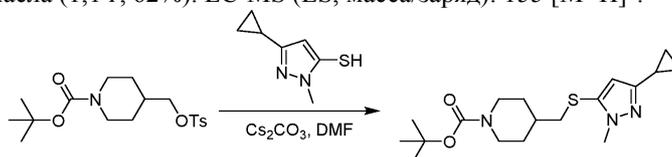
Соединение 24.1 готовили таким же образом, что и соединение 23.1, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (1,60 г, 45%). LC-MS (ES, масса/заряд): 139 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,61(s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,62-1,73 (m, 1H), 0,72-0,81 (m, 2H), 0,53-0,67 (m, 2H) ppm.



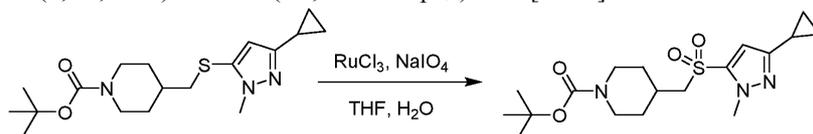
Соединение 24.2. 3-Циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-тиол.

К раствору 3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ола (1,6 г, 11,58 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли реактив Лоуссона (4,68 г, 11,58 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C, охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (хлороформ/метанол=20/1 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде желтого масла (1,1 г, 62%). LC-MS (ES, масса/заряд): 155 [M+H]<sup>+</sup>.



Соединение 24.3. трет-Бутил-4-(((3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

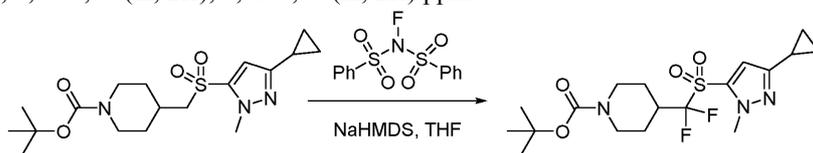
К раствору 3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-тиола (24.2, 1,1 г, 7,13 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли трет-бутил-4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (1.1, 2,63 г, 7,12 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,6 г, 14,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем гасили добавлением H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде желтого масла (1,5 г, 60%). LC-MS (ES, масса/заряд): 352 [M+H]<sup>+</sup>.



Соединение 24.4. трет-Бутил-4-(((3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Соединение 24.4 готовили таким же образом, что и соединение 14.2, с получением необходимого продукта в виде желтого масла (1,60 г, 7%). LC-MS (ES, масса/заряд): 406 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,66 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,83-3,87 (d, J=18,6 Гц, 2H), 3,40-3,42 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,74 (s, 1H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,72-1,75 (d, J=11,1 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,15-1,25 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 2H), 0,65-0,70 (m, 2H) ppm.



Соединение 24.5. трет-Бутил-4-(((3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксилат.

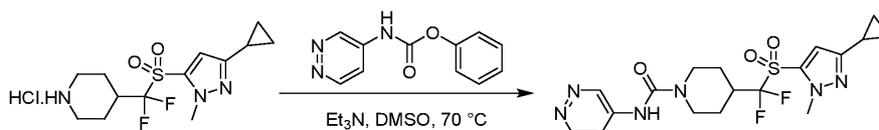
Соединение 24.5 готовили таким же образом, что и соединение 4.4, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,70 г, 64%). LC-MS (ES, масса/заряд): 406 [M-CH<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>.



Соединение 24.6. 4-(((3-Циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)дифторметил)-пиперидина гидрохлорид.

Соединение 24.6 готовили таким же образом, что и соединение 9.5, с получением необходимого

продукта в виде красного твердого вещества (0,40 г, неочищенное). LC-MS (ES, масса/заряд): 320  $[M+H]^+$ .

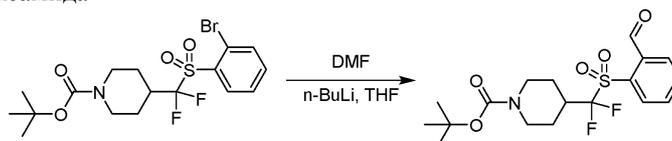


Соединение 24. 4-(((3-Циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)диформетил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 24 готовили таким же образом, что и соединение 9, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,33 г, 47%). LC-MS (ES, масса/заряд): 441  $[M+H]^+$ .

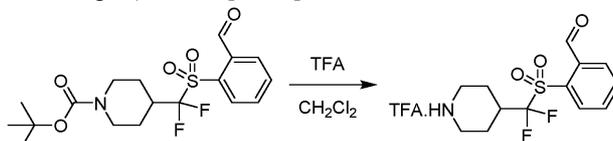
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,13-9,14 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,88-8,90 (d,  $J=6,3$  Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02-8,05 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,39-4,43 (d,  $J=13,5$  Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,92-3,00 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,12-2,16 (d,  $J=2,4$  Гц, 2H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 2H), 0,99 (m, 2H), 0,98 (m, 2H) ppm.

Пример 25. Получение 4-(дифтор((2-(гидроксиметил)фенил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



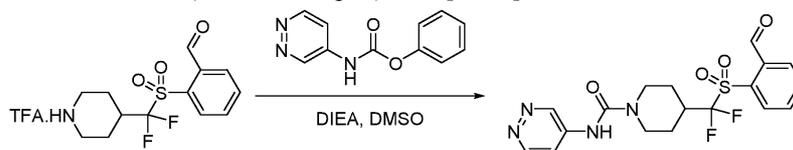
Соединение 25.1. трет-Бутил-4-(дифтор((2-формилфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-[[2-(бромбензол)сульфонил]диформетил]пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,32 ммоль) в THF (15 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям n-BuLi (0,52 мл, 2,5 М в н-гексане, 2,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$  перед добавлением DMF (0,300 г, 4,10 ммоль). Полученному раствору давали прореагировать, при этом перемешивая, в течение дополнительных 5 мин с поддержанием температуры  $-78^\circ\text{C}$ . Затем реакционную смесь гасили добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (насыщ.) (2 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc ( $3 \times 100$  мл) и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением необходимого продукта (0,600 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 425,9  $[M+H]^+$ .



Соединение 25.2. 2-((Дифтор(1-(2,2,2-трифторацетил)-1H-пиперидин-4-ил)метил)сульфонил)бензальдегид.

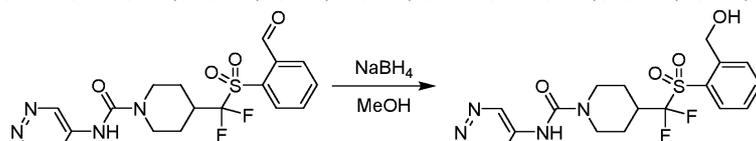
Соединение 25.2 готовили таким же образом, что и соединение 4.5, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,40 г, неочищенное), которое использовали как есть без дополнительной очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 304  $[M+H]^+$ .



Соединение 25.3. 4-(Дифтор((2-(гидроксиметил)фенил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 25.2 готовили таким же образом, что и соединение 4, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,150 г, 27%). LC-MS (ES, масса/заряд): 425  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,57 (s, 1H), 9,33-9,15 (m, 2H), 8,87 (m, 1H), 8,17-7,88 (m, 4H), 7,81-7,69 (m, 1H), 4,24 (d,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,00 (d,  $J=19,3$  Гц, 2H), 1,54 (m, 2H) ppm.



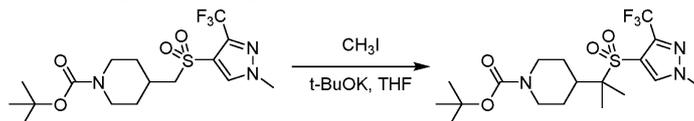
Соединение 25. 4-(Дифтор((2-(гидроксиметил)фенил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору 4-(дифтор((2-формилфенил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид (25.3, 0,150 г, 0,35 ммоль) в метаноле (10,0 г, 312,09 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{NaBH}_4$

(0,017 г, 0,45 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{насыщ.})}$  (20 мл). Полученный раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×50 мл) и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC (колонка: X Bridge C18, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода/10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: 15-60% В за 6 мин; 254 нм) с получением (0,0356 г, 24%) необходимого продукта в виде белого твердого вещества. LC-MS (ES, масса/заряд): 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

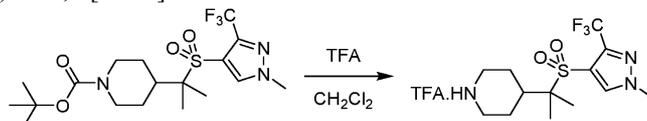
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9,22-9,26 (m, 2H), 8,87-8,89 (m, 1H), 7,89-7,99 (m, 3H), 7,73-7,75 (m, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 5,56-5,58 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,90-4,92 (d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 4,22-4,25 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 3H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 2H) ppm.

Пример 26. N-(изоксазол-3-ил)-4-(2-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид



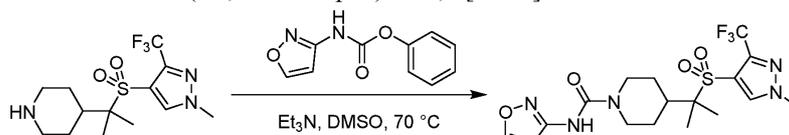
Соединение 26.1. трет-Бутил-4-(2-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (16,3, 1,0 г, 2,43 ммоль) в THF (20 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям раствор t-BuOK (1н. в THF, 7,2 мл, 7,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при  $-78^\circ\text{C}$  перед добавлением по каплям раствора MeI (858 мг, 6,07 ммоль) в THF (2 мл). Полученному раствору давали прореагировать, при этом перемешивая, в течение дополнительного 1 ч при поддержании температуры  $-60^\circ\text{C}$  в бане с жидким азотом. Затем реакционную смесь гасили добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{насыщ.})}$  (50 мл). Полученный раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×100 мл), промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=20:80$  (об./об.) по нарастающей до  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=95:5$  (об./об.) за 35 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,150 г, 14%). LC-MS (ES, масса/заряд): 462,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 26.2. 4-(2-((1-Метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин.

Соединение 26.2 готовили таким же образом, что и соединение 4.5, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,25 г, неочищенное), которое использовали как есть без дополнительной очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 340,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

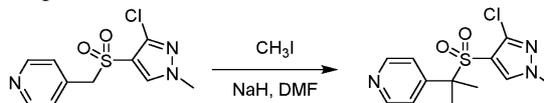


Соединение 26. N-(изоксазол-3-ил)-4-(2-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 26 готовили таким же образом, что и соединение 9, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,024 г, 13%). LC-MS (ES, масса/заряд): 448,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,21 (d,  $J=13,8$  Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,22-2,03 (m, 3H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,27 (s, 6H) ppm.

Пример 27. Получение 4-(2-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид

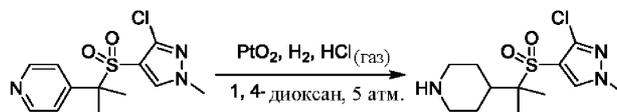


Соединение 27.1. 4-(2-((3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин.

К раствору 4-[(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)метил]пиперидина (680 мг, 2,50 ммоль) в DMF (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли гидрид натрия (200 мг, 8,33 ммоль), а затем MeI (713 мг, 5,00 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при  $0^\circ\text{C}$  в ледяной/соляной бане. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×20 мл), промывали

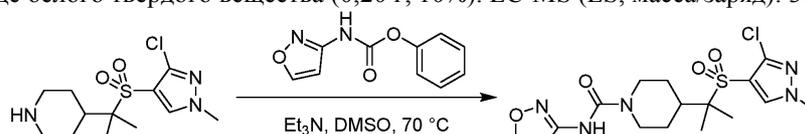
вали соевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол (20:1)) с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,650 г, 87%). LC-MS (ES, масса/заряд): 299,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,60-8,53 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,73 (s, 6H) ppm.



Соединение 27.2. 4-(2-((3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин.

К раствору 4-(2-((3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиридина (27.1, 0,200 г, 0,67 ммоль) в 4н. HCl в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли PtO<sub>2</sub> (0,80 г, 0,27 ммоль). Затем в смесь вводили H<sub>2(g)</sub> и поддерживали давление 5 атм., пока реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза А: H<sub>2</sub>O (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 40% В за 8 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,20 г, 10%). LC-MS (ES, масса/заряд): 306,0 [M+H]<sup>+</sup>.

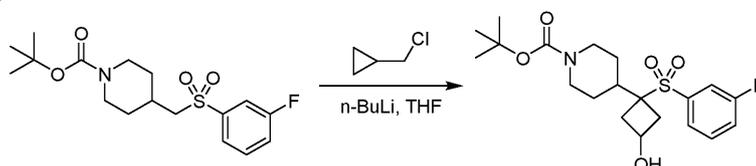


Соединение 27. 4-(2-((3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 27 готовили таким же образом, что и соединение 9, с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,038 г, 16%). LC-MS (ES, масса/заряд): 416,1 [M+H]<sup>+</sup>.

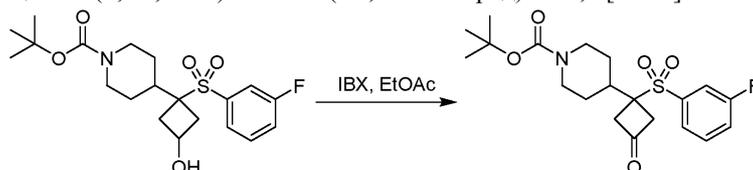
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,45 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,76 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 1,55-1,39 (m, 2H), 1,33 (s, 6H) ppm.

Пример 28. Получение 4-(3,3-дифтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)циклобутил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Соединение 28.1. трет-Бутил-4-(1-((3-фторфенил)сульфонил)-3-гидроксициклобутил)пиперидин-1-карбоксилат.

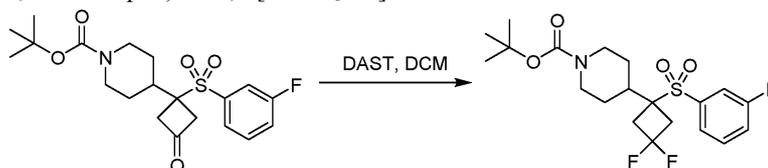
К раствору трет-бутил-4-((3-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5.3, 2,0 г, 5,60 ммоль) в THF (100 мл) при 10°C добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М, 6,7 мл, 16,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -10°C перед добавлением по каплям 2-(хлорметил)оксирана (1,04 г, 11,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, нагревая до комнатной температуры, а затем гасили добавлением воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC ((IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза А: вода с 10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 0% В до 100% В за 40 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 47%). LC-MS (ES, масса/заряд): 414,1 [M+H]<sup>+</sup>.



Соединение 28.2. трет-Бутил-4-(1-((3-фторфенил)сульфонил)-3-оксоциклобутил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(1-((3-фторфенил)сульфонил)-3-гидроксициклобутил)пиперидин-1-карбоксилата (28.1, 1,1 г, 2,66 ммоль) в EtOAc (40 мл) добавляли IBX (1,49 г, 5,32 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 75°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат промывали соевым раствором (2×30 мл),

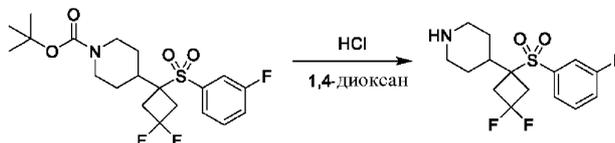
сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде желтого масла (1,0 г, неочищенное), которое использовали как есть без дополнительной очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 397,0  $[M-CH_3+H]^+$ .



Соединение 28.3. трет-Бутил-4-(3,3-дифтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)циклобутил)пиперидин-1-карбоксилат.

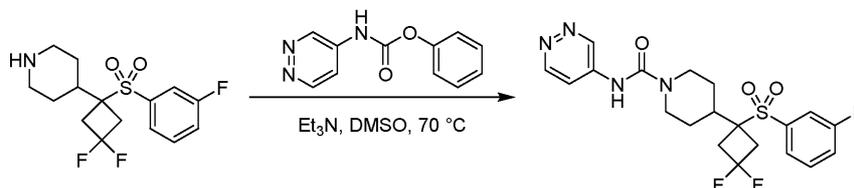
К раствору трет-бутил-4-(1-((3-фторфенил)сульфонил)-3-оксоциклобутил)пиперидин-1-карбоксилата (0,300 г, 0,73 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли DAST (1,17 г, 7,26 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и доводили pH раствора до 7 добавлением бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали DCM (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=1/1 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,150 г, 47%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,72-7,86 (m, 4H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,18-1,20 (m, 2H) ppm.



Соединение 28.4. 4-(3,3-Дифтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)циклобутил)пиперидин.

Соединение 28.4 готовили таким же образом, что и соединение 9.5, с получением необходимого продукта в виде красного твердого вещества (0,140 г, неочищенное). LC-MS (ES, масса/заряд): 334  $[M+H]^+$ .

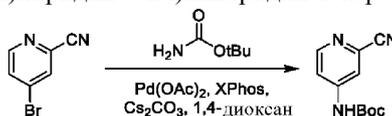


Соединение 28. 4-(3,3-Дифтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)циклобутил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 28 готовили таким же образом, что и соединение 4, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,027 г, 14%). LC-MS (ES, масса/заряд): 455  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,18 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,83 (dd, J1=0,9 Гц, J2=6,0 Гц, 1H), 7,84-7,66 (m, 4H), 7,57-7,54 (m, 1H), 4,22 (d, J=13,8 Гц, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 3H), 1,47-1,42 (m, 2H) ppm.

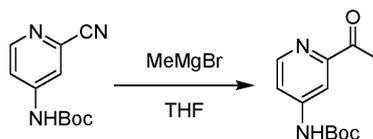
Пример 29. Получение 4-((S)-1-((3-(диформетил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(2-((S)-1-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Пример 29.1. трет-Бутил-(2-цианопиридин-4-ил)карбамат.

К раствору 4-бромпиридин-2-карбонитрила (20 г, 109,29 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли Pd(OAc) $_2$  (2,98 г, 13,27 ммоль), XPhos (18,9 г, 39,34), Cs $_2$ CO $_3$  (50,3 г, 154,38 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (EtOAc/петролейный эфир=1/3 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (23 г, 95%). LC-MS (ES, масса/заряд): 220  $[M+H]^+$ .

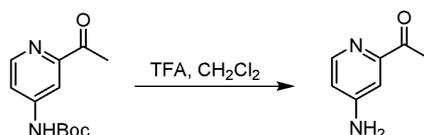
$^1H$  ЯМР (300 МГц, CDCl $_3$ ):  $\delta$  8,49 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 1,54 (s, 9H) ppm.



Пример 29.2. трет-Бутил-(2-ацетилпиридин-4-ил)карбамат.

К раствору трет-бутил-(2-цианопиридин-4-ил)карбамата (29.1, 23,0 г, 104,91 ммоль) в THF (200 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор MeMgBr (1 М в THF, 12 5,4 ммоль, 125,4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч., а затем гасили добавлением ледяной воды (1000 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×500 мл) и объединяли органические слои, промывали солевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (EtOAc/петролейный эфир=1/4 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (21 г, 85%). LC-MS (ES, масса/заряд): 237 [M+H]<sup>+</sup>.

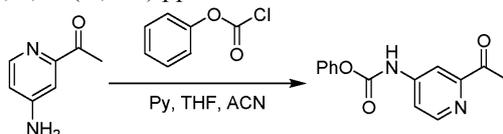
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,51 (s, 9H) ppm.



Пример 29.3. 1-(4-Аминопиридин-2-ил)этан-1-он.

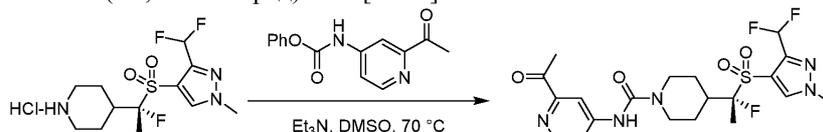
К раствору трет-бутил-N-(2-ацетилпиридин-4-ил)карбамата (29.2, 2,3 г, 9,73 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (15 г, 132,70 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали. Неочищенный продукт осаждали из эфира и собирали фильтрованием твердые вещества с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (2,0 г, 82%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,33 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,08 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 2,46 (m, 3H) ppm.



Пример 29.4. Фенил-(2-ацетилпиридин-4-ил)карбамат.

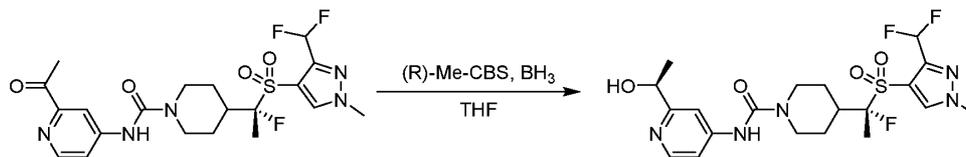
К раствору 1-(4-аминопиридин-2-ил)этан-1-она (29.3, 5 г, 36,72 ммоль) в ACN/THF (1:1 (об./об.)), 50 мл) и пиридине (4,74 г, 59,92 ммоль) при 0°C добавляли по каплям фенилхлорформат (4,68 г, 29,89 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и промывали эфиром (2×30 мл) с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (9 г, неочищенное), которое использовали как есть без дополнительной очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 257 [M+H]<sup>+</sup>.



Пример 29.5. (S)-N-(2-ацетилпиридин-4-ил)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксамид.

Соединение 29.5 готовили таким же образом, что и соединение 4, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,28 г, 37%). LC-MS (ES, масса/заряд): 488 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,15 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=5,7, 2,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J=53,0 Гц, 1H), 4,20 (d, J=12,6 Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,99 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,69 (d, J=12,5 Гц, 1H), 1,53 (d, J=22,8 Гц, 3H), 1,42-1,30 (m, 2H) ppm.



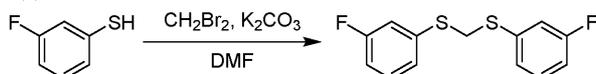
Пример 29. 4-((S)-1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(2-((S)-1-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

К раствору 4-((S)-1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(2-((S)-

1-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид (29.5, 0,120 г, 0,25 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C добавляли по каплям (R)-Me-CBS (0,074 мл, 0,75 ммоль), а затем по каплям добавляли  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (0,37 мл, 0,375 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C в водяной/ледяной бане, а затем гасили добавлением метанола (2 мл). Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали при помощи препаративной HPLC ((IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=5:95$  по нарастающей до  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=95:5$  за 30 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением необходимого продукта в виде рацемата. Рацемат (50 мг) очищали при помощи препаративной SFC ((Prep SFC100): колонка, CHIRALPAK-AD-H-SL002, 20×250 мм; подвижная фаза А:  $\text{CO}_2:50$ , подвижная фаза В: IPA:50; скорость потока: 40 мл/мин; 220 нм; RT1=4,68 мин; RT2=5,98 мин.) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,029, 24%). LC-MS (ES, масса/заряд): 490,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,33 (s, 1H), 8,18 (d,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,59 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,38 (dd,  $J=5,8, 2,2$  Гц, 1H), 6,94 (t,  $J=53,1$  Гц, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,18 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 1,84 (d,  $J=13,3$  Гц, 1H), 1,65-1,36 (m, 8H) ppm.

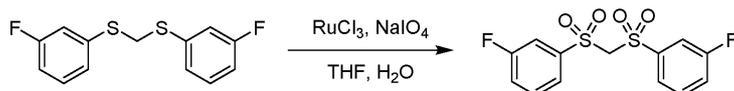
Пример 30. Получение 4-фтор-4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



Пример 30.1. бис-((3-Фторфенил)тио)метан.

К раствору 3-фторбензол-1-тиола (2 г, 15,60 ммоль) и карбоната калия (3,23 г, 23,37 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  (1,5 г, 8,58 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70°C, охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (EtOAc/петролейный эфир=1/10 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде твердого вещества (2,1 г, 50%).

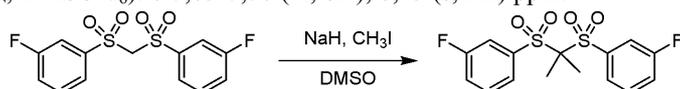
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,30-7,40 (m, 4H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 2H), 4,82 (s, 2H) ppm.



Пример 30.2. Бис-((3-фторфенил)сульфонил)метан.

К раствору бис-((3-фторфенил)сульфонил)метана (30.1, 0,200 г, 0,75 ммоль) в THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1 (об./об.)), 10 мл добавляли  $\text{NaIO}_4$  (1,6 г, 7,5 ммоль) и  $\text{RuCl}_3$  (0,15 г, 0,075 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×20 мл), промывали солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества (0,180 г, 73%), которое использовали без дополнительной очистки.

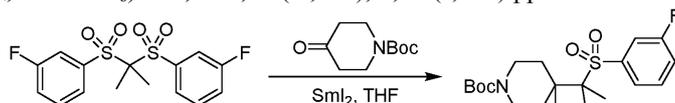
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,63-7,76 (m, 8H), 6,13 (s, 2H) ppm.



Пример 30.3. 3,3'-(Пропан-2,2-диилдисульфонил)бис-(фторбензол).

К раствору бис-((3-фторфенил)сульфонил)метана (30.2, 2,0 г, 6,02 ммоль) в DMSO (15 мл) добавляли гидрид натрия (0,600 г, 15,00 ммоль), после чего добавляли MeI (2,55 г, 17,96 ммоль) в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем гасили добавлением воды (80 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×30 мл), промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (EtOAc/петролейный эфир=1/1 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (1,8 г, 83%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,72-7,88 (m, 8H), 1,65 (s, 6H) ppm.



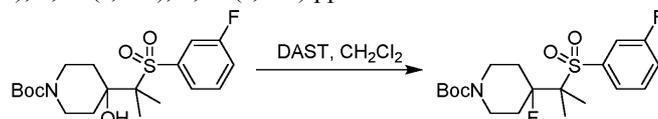
Пример 30.4. трет-Бутил-4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 3,3'-(пропан-2,2-диилдисульфонил)бис-(фторбензола) (30.3, 1,0 г, 2,77 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 8,03 ммоль) в THF (5 мл) добавляли  $\text{SmI}_2$  (83 мл, 8,31 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем гасили добавлением насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (400 мл) и воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×150 мл), промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильт-

ровали и концентрировали.

Полученный остаток очищали при помощи флеш-хроматографии (EtOAc/петролейный эфир=1/3 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,830 г, 75%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,57-7,70 (m, 4H), 4,97 (m, 1H), 3,77-3,79 (d, J=10,8, 2H), 2,95-2,97 (m, 2H), 1,76-1,97 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (s, 6H) ppm.



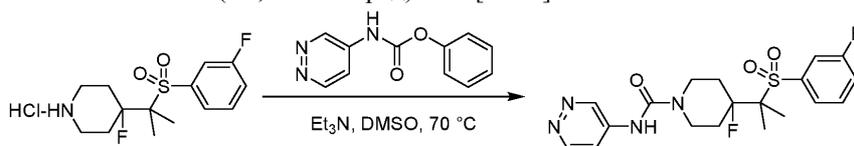
Пример 30.5. трет-Бутил-4-фтор-4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-фтор-4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (30.4, 0,040 г, 0,10 ммоль) в DCM (3 мл) при  $-30^\circ\text{C}$  добавляли DAST (0,024 г, 0,15 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи, нагревая до  $0^\circ\text{C}$ . Затем реакцию смесь гасили добавлением воды (10 мл), экстрагировали EtOAc ( $3 \times 10$  мл), промывали солевым раствором ( $2 \times 10$  мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной флеш-хроматографии (этилацетат/петролейный эфир=1/3 (об./об.)) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,025 г). LC-MS (ES, масса/заряд): 389  $[\text{M}-\text{CH}_3+\text{H}]^+$ .



Пример 30.6. 4-Фтор-4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидина гидрохлорид.

Соединение 30.6 готовили таким же образом, что и соединение 9.5, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,350 г, неочищенное), которое использовали как есть без дополнительной очистки. LC-MS (ES, масса/заряд): 304  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Пример 30. 4-Фтор-4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид.

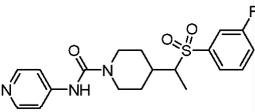
Соединение 30 готовили таким же образом, что и соединение 4, с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества (0,070 г, 14%). LC-MS (ES, масса/заряд): 425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

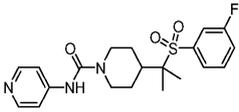
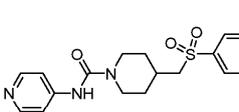
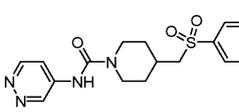
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,26-9,28 (m, 2H), 8,87-8,89 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,62-7,77 (m, 5H), 4,10-4,15 (d, J=14,8 Гц, 2H), 2,96-3,32 (m, 2H), 2,22-2,52 (m, 2H), 1,359 (s, 6H) ppm.

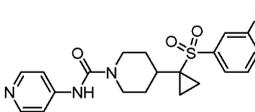
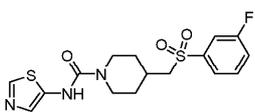
Соединения из табл. 1 готовили согласно описанным выше примерам.

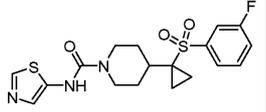
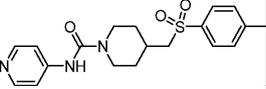
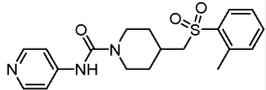
Таблица 1

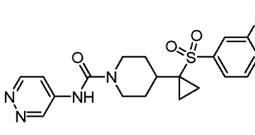
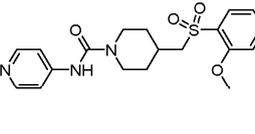
Иллюстративные соединения по настоящему изобретению и данные анализа

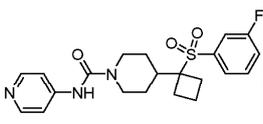
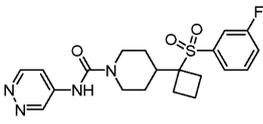
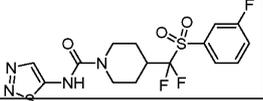
Структура	Название	Соед. №	Сравн. пример	Эксперим. масса (M+H) +	<sup>1</sup> H ЯМР
	4-(1-(3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	31	2	392	<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,10 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 3H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,53 - 7,52 (m, 2H), 4,19 - 4,18 (m, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,28 - 2,24 (m, 1H), 1,84 - 1,80 (m, 1H), 1,65 - 1,62 (m, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 2H), 1,10

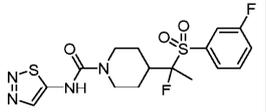
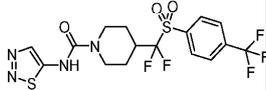
					(d, J = 7,2Гц, 3H) ppm
	4-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	32	7	406	<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,98 (s, 1H), 8,31 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,78 - 7,65 (m, 4H), 7,50 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,38 - 1,35 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) ppm
	4-(((3-фторфенил)сульфонил)метил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	33	5	378	<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,87 (s, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 3H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 2H), 4,04 - 4,00 (m, 2H), 3,43 - 3,42 (m, 2H), 2,88 - 2,82 (m, 2H), 2,10 - 2,06 (m, 1H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 2H) ppm
	4-(((3-фторфенил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперид	34	5	379	<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,25 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,86 - 8,85 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 4H),

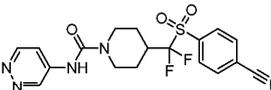
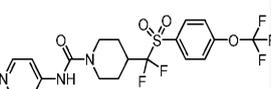
	ин-1- карбоксами д				7,66 - 7,62 (m, 1H), 4,04 - 4,01 (m, 2H), 3,43 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 1H), 1,82 - 1,79 (m, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 2H) ppm
	4-((3- фторфенил) сульфонил) циклопропи л)-N- (пиридин- 4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	35	5	404	1H-ЯМР (300МГц, CDCl3): δ 8,83 - 8,29 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 4H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,74 - 1,70 (m, 2H), 1,61 - 1,56 (m, 3H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,00 - 0,95 (m, 2H) ppm
	4-(((3- фторфенил) сульфонил) метил)-N- (тиазол-5- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	36	5	384	1H-ЯМР (400МГц, CD3OD): δ 8,44 (s, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,98 - 1,95 (m, 2H), 1,40 - 1,37

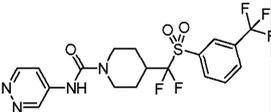
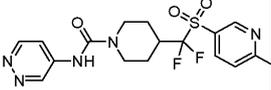
					(m, 2H) ppm
	4-(1-((3-фторфенил)сульфонил)циклопропил)-N-(тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	37	5	410	<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,14 (s, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 4H), 7,42 - 7,40 (m, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,62 - 1,35 (m, 4H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,89 - 0,85 (m, 2H) ppm
	N-(пиридин-4-ил)-4-(тозилметил)пиперидин-1-карбоксамид	38	2	374	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,86 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,81 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 4H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,52 - 2,49 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,78 - 1,75 (m, 2H), 1,23 (m, 2H) ppm
	N-(пиридин-4-ил)-4-((о-толилсульфонил)метил)пиперидин	39	5	374	<sup>1</sup> H-ЯМР (300МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,86 (s, 1H), 8,28 - 8,26 (m, 2H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,50 -

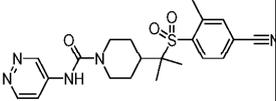
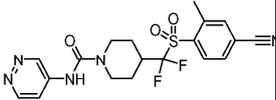
	-1- карбоксами д				7,44 (m, 4H), 4,05 - 4,00 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 2,85 - 2,82 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,79 - 1,75 (m, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3- фторфенил) сульфонил) циклопропи л)-N- (пиридазин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	40	5	405	1H-ЯМР (400МГц, DMSO-d6): δ 9,23 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 5H), 4,08 - 4,05 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 2H), 2,08 - 2,05 (m, 1H), 1,48 - 1,41 (m, 4H), 1,10 - 1,08 (m, 2H), 1,05 - 1,01 (m, 2H) ppm
	4-((2- метоксифен ил)сульфон ил)метил)- N- (пиридин- 4- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	41	5	390	1H-ЯМР (400МГц, CD3OD): δ 8,29 - 8,27 (m, 2H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 2H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 4,11 - 4,10 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,43 - 3,41 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,16 - 2,13 (m, 1H),

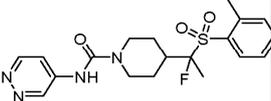
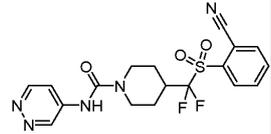
					2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-фторфенил)сульфонил)циклобутил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	42	5	418	1H-ЯМР (400МГц, DMSO-d6): δ 10,21 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,79 - 7,65 (m, 4H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 3H), 1,77 - 1,362 (m, 2H), 1,45 - 1,39 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-фторфенил)сульфонил)циклобутил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	43	5	419	1H-ЯМР (400МГц, DMSO-d6): δ 9,27 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 5H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 2,75 - 2,69 (m, 2H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 2H), 1,88 - 1,85 (m, 3H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,66 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3,4-дифторфенил)сульфонил)циклобутил)-N-(1,2,4-тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	44	5	421	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 10,97 (s, 1H),

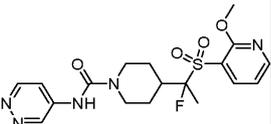
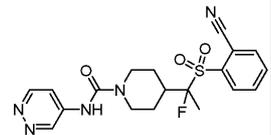
	фторфенил) сульфонил) метил)-N- (1,2,3- тиадиазол- 5- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				8,53 (s, 1H), 7,76-7,89 (m, 4H), 4,21 (d, J=13,3 Гц, 2H), 2,78-3,15 (m, 3H), 1,94-2,11 (m, 2H), 1,40- 1,65 (m, 2H) ppm
	4-(1-фтор- 1-((3- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (1,2,3- тиадиазол- 5- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	45	6	417	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ 9,29 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,73 (d, J=7,83 Гц, 1 H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (td, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 4,24 - 4,44 (m, 2H), 2,96 - 3,13 (m, 2H), 2,55 - 2,84 (m, 3H), 2,35 (d, J=13,30 Гц, 1 H), 1,99 (d, J=12,13 Гц, 1 H), 1,43 - 1,59 (m, 3H) ppm
	4- (дифтор ((4 - (трифторме тил) фенил) сульфонил) метил)-N- (1,2,3- тиадиазол- 5- ил) пиперид ин-1-	46	5	422	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,22 Гц, 2H), 8,05 (d, J=8,22 Гц, 2H), 4,31 (d, J=13,69 Гц, 2H), 3,03 - 3,15 (m, 2H), 2,86 - 3,03 (m, 1H), 2,18 (d, J=13,30 Гц, 2H),

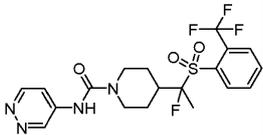
	карбоксамид				1,68 (qd, J=12,78, 4,30 Гц, 2H) ppm
	4-((4-цианофенил) сульфони л) диформетил)-N-(пиридазин-4-ил) пиперидин-1-карбоксамид	47	5	472	1H ЯМР (400 МГц, CD3CN): δ 9,19 - 9,22 (m, 1 H) 8,84 - 8,88 (m, 1 H) 8,12 - 8,17 (m, 2 H) 8,05 - 8,09 (m, 2 H) 7,77 (dd, J=5,87, 2,74 Гц, 1 H) 7,69 (br. s., 1 H) 4,21 - 4,28 (m, 2 H) 2,94 - 3,03 (m, 2 H) 2,79 - 2,92 (m, 1 H) 2,08 - 2,14 (m, 2 H) 1,60 - 1,71 (m, 2 H) ppm
	4-(дифтор(4-(трифторметокси)фенил) сульфони л) метил)-N-(пиридазин-4-ил) пиперидин-1-карбоксамид	48	5	481	1H ЯМР (400 МГц, CD3CN): δ 9,18 - 9,21 (m, 1 H) 8,84 - 8,88 (m, 1 H) 8,10 (d, J=9,00 Гц, 2 H) 7,78 (dd, J=5,87, 2,74 Гц, 1 H) 7,68 (br. s., 1 H) 7,61 (d, J=7,83 Гц, 2 H) 4,20 - 4,28 (m, 2 H) 2,94 - 3,03 (m, 2 H) 2,79 - 2,93 (m, 1 H) 2,09 - 2,13 (m, 2 H) 1,59 - 1,71 (m, 2 H) ppm

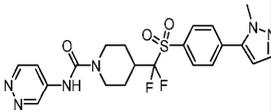
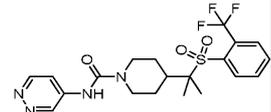
	<p>4- (дифтор (3 - (трифторме тил) фенил) сульфонил) метил)-N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин 1 карбоксами д</p>	49	5	465	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 9,21 - 9,26 (m, 1H), 8,83 - 8,89 (m, 1H), 8,27 (d, J=7,83 Гц, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 2H), 7,96 (t, J=8,22 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=6,26, 2,74 Гц, 1H), 4,33 (d, J=13,69 Гц, 2H), 2,88 3,10 (m, 3H), 2,17 (d, J=12,13 Гц, 2H), 1,69 (qd, J=12,72, 4,11 Гц, 2H) ppm</p>
	<p>4- (дифтор (6 - метилпирид ин-3- ил) сульфон ил) метил)- N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д</p>	50	4	412	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 9,27 (d, J=2,35 Гц, 1 H) 9,10 (d, J=7,04 Гц, 1 H) 8,91 (d, J=2,35 Гц, 1 H) 8,36 (dd, J=7,04, 2,74 Гц, 1 H) 8,23 (dd, J=8,61, 2,35 Гц, 1 H) 7,62 (d, J=8,22 Гц, 1 H) 4,31 - 4,39 (m, 2 H) 3,06 - 3,15 (m, 2 H) 2,92 - 3,03 (m, 1 H) 2,69 (s, 3 H) 2,16 - 2,24 (m, 2 H) 1,65 - 1,79 (m, 2 H) ppm</p>

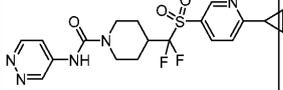
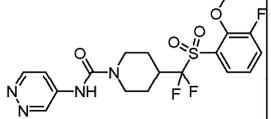
	<p>4-((4- циано-2- метилфенил )сульфонил )пропан-2- ил)-N- (пиридазин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксамид</p>	51	4	428	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,46 (s, 1H), 9,56 (d, J=2,35 Гц, 1H), 8,77 (d, J=7,04 Гц, 1H), 8,65 (dd, J=6,85, 2,54 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,22 Гц, 1H), 7,63 - 7,75 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 4,43 (d, J=13,30 Гц, 2H), 3,07 - 3,24 (m, 1H), 2,86 - 3,09 (m, 3H), 2,54 (d, J=3,13 Гц, 1H), 2,13 (d, J=12,91 Гц, 1H), 1,74 (d, J=12,91 Гц, 1H), 1,43 - 1,63 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,43 Гц, 3H), 1,15 (d, J=7,04 Гц, 3H) ppm</p>
	<p>4-(((4- циано-2- метилфенил )сульфонил )дифтормет ил)-N- (пиридазин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксамид</p>	52	3	436	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,46 (s, 1H), 9,58 (d, J=2,74 Гц, 1H), 8,81 (d, J=6,65 Гц, 1H), 8,69 (dd, J=6,85, 2,54 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,22 Гц, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 2H), 4,51 (d, J=13,69 Гц, 2H), 3,02 (t, J=12,91</p>

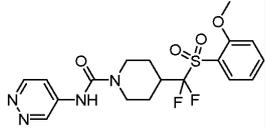
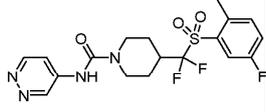
					Гц, 2H), 2,85 (t, J=13,11 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,21 (d, J=12,13 Гц, 2H), 1,72 (qd, J=12,78, 3,91 Гц, 2H) ppm
	4-(1-фтор-1-(o-толилсульфонил)этил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	53	6	407	1H-ЯМР (300 МГц, CD3OD): δ 9,20 (dd, J=0,9, 2,7Гц, 1H), 8,83 (dd, J=0,9, 3,0Гц, 1H), 7,94 (d, J=7,2Гц, 1H), 7,83 (dd, J=3,0, 6,0Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 4,38-4,22 (m, 2H), 2,92 (t, J=12,9Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,25 (d, J=13,5Гц, 1H), 1,88 (d, J=12,6Гц, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,50 (d, J=22,5Гц, 3H) ppm
	4-((2-цианофенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперид	54	2,3	422	1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 10,20 (br.s, 1H), 9,29 (d, J=2,4Гц, 1H), 9,13 (d, J=6,4Гц, 1H), 8,38-8,30 (m,

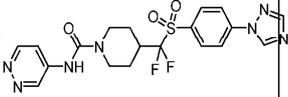
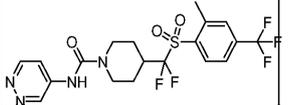
	ин-1- карбоксами д				1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 8,16- 8,08 (m, 3H), 4,25 (d, J=13,6Гц, 2H), 3,15-2,98 (m, 3H), 2,08 (d, J=12,0Гц, 2H), 1,66-1,50 (m, 2H) ppm
	4-(1-(2- метокси- пир- идин-3- ил)сульфон- ил)этил)- N- (пиридазин- 4- ил)пиперид- ин-1- карбоксами- д	55	9	424	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 9,27 (s, 1H), 9,10 (d, J=6,8Гц, 1H), 8,51 (dd, J=1,8, 5,0Гц, 1H), 8,36 (dd, J=2,8, 7,2Гц, 1H), 8,25 (dd, J=1,6, 7,6Гц, 1H), 7,22 (dd, J=5,0, 7,8Гц, 1H), 4,42-4,28 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,02 (t, J=12,6Гц, 2H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,32 (d, J=13,2Гц, 1H), 1,93 (d, J=13,2Гц, 1H), 1,70-1,48 (m, 2H), 1,63 (d, J=23,2Гц, 3H) ppm
	4-(1-(2- цианофенил- )сульфонил- )-1- фторэтил)- N-	56	6	418	1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 10,26 (br. s, 1H), 9,31 (d, J=2,4Гц, 1H), 9,20-9,10 (m,

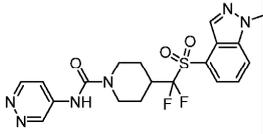
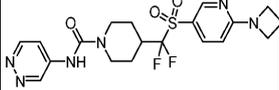
	(пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 8,22- 8,12 (m, 2H), 8,10-8,02 (m, 2H), 4,28 (d, J=13,2Гц, 2H), 3,00 (q, J=11,2Гц, 2H), 2,67-2,49 (m, 1H), 2,15 (d, J=12,4Гц, 1H), 1,80 (d, J=12,4Гц, 1H), 1,59 (d, J=23,2Гц, 3H), 1,57-1,43 (m, 2H) ppm
	4-(1-фтор- 1-(2- (трифторме тил)фенил) сульфонил) этил)-N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	57	2,6	461	1H-ЯМР (300 МГц, CD3OD): 8,9,22- 9,18 (m, 1H), 8,83 (dd, J=0,9, 6,0Гц, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,97- 7,88 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 2H), 3,02- 2,88 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 1H), 2,20 (d, J=12,9Гц, 1H), 1,88 (d, J=13,2Гц, 1H), 1,56 (d, J=22,5Гц, 3H), 1,60-1,43 (m, 2H) ppm

	<p>4-( (дифтор (4 - (1-метил- 1Н- пиразол-5- ил) фенил) с ульфони́л) м етил) -N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д</p>	58	5	477	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,27 (d, J=2,4Гц, 1H), 8,92 (d, J=6Гц, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 8,05 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,56 (d, J=1,8Гц, 1H), 6,44 (d, J=1,8Гц, 1H), 4,42 (d, J=14,4Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,02 (t, J=12Гц, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,37 (br. s, 1H), 2,26 (d, J=12Гц, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H) ppm</p>
	<p>N- (пиридазин -4-ил) -4- (2- (2- (трифторме тил) фенил) сульфони́л) пропан-2- ил) пиперид ин-1- карбоксами д</p>	59	7	457	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,23 (d, J=2,1Гц, 1H), 8,84 (d, J=6,0Гц, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,95- 7,80 (m, 3H), 4,30 (d, J=13,5Гц, 2H), 2,95 (t, J=12,6Гц, 2H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,10 (d, J=12,9Гц, 2H), 1,60-1,40 (m,</p>

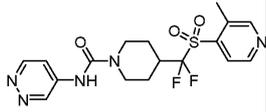
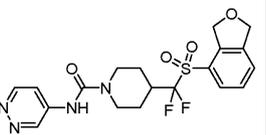
					2H), 1,30 (s, 6H) ppm
	4-(((6-циклопропи лпиридин- 3- ил)сульфон ил)диформ етил)-N- (пиридазин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксам ид	60	4	438	1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6): δ 10,16 (br. s, 1H), 9,28 (d, J=2,1Гц, 1H), 9,12 (d, J=6,3Гц, 1H), 8,87 (d, J=2,4Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,4Гц, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,72 (d, J=8,7Гц, 1H), 4,25 (d, J=13,5Гц, 2H), 3,12-2,85 (m, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,05 (d, J=12,6Гц, 2H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,20- 1,07 (m, 4H) ppm
	4- (дифтор((3- фтор-2- метоксифен ил)сульфон ил)метил)- N- (пиридазин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксам ид	61	4	445	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 9,29 (d, J=2,4Гц, 1H), 9,09 (d, J=7,2Гц, 1H), 8,33 (dd, J=2,8, 6,8Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,41- 7,35 (m, 1H), 4,36 (d, J=14Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,10 (t, J=12,4Гц, 2H),

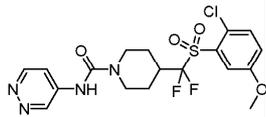
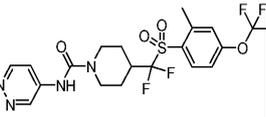
					3,00-2,85 (m, 1H), 2,21 (d, J=12,8Гц, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H) ppm
	4-(difluор (2-метоксифенил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксами́д	62	2,3	427	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,26 (dd, J=0,9, 2,7Гц, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (dd, J=0,9, 6Гц, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,75 (dd, J=2,7, 6,0Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,25 (t, J=7,5Гц, 1H), 4,25 (d, J=13,2Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,05-2,70 (m, 3H), 2,03 (d, J=12,0Гц, 2H), 1,57-1,40 (m, 2H) ppm
	4-(difлуор (5-флуор-2-метилфенил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксами́д	63	4	429	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,00 (br. s., 1H) 9,26 (d, J=2,74 Гц, 1H) 9,07 (d, J=6,65 Гц, 1H) 8,03 (dd, J=6,65, 2,74 Гц, 1H) 7,60 - 7,73 (m, 3H) 4,19 - 4,28 (m, 2H) 2,89 - 3,08 (m, 3H) 2,60 (s, 3H) 1,99 - 2,08 (m,

					2 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H) ppm
	4-(((4-(1H-1,2,4- триазол-1- ил) фенил) с ульфони́л) д ифторметил ) -N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	64	5	464	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,56 (s, 1H), 9,25 (d, J=13,2Гц, 2H), 8,88 (d, J=6,0Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,8Гц, 2H), 8,18 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,75 (dd, J=2,4, 6,0Гц, 1H), 4,26 (d, J=12,8Гц, 2H), 3,05-2,85 (m, 3H), 2,05 (d, J=11,2Гц, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H).
	4- (дифтор (2 -метил-4- (трифторме тил) фенил) сульфони́л) метил) -N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	65	4	479	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,20 (br. s, 1H), 9,29 (d, J=1,8Гц, 1H), 9,13 (d, J=6,0Гц, 1H), 8,17 (d, J=8,4Гц, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,27 (d, J=13,2Гц, 2H), 3,15-2,90 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,05 (d,

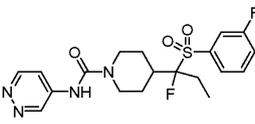
					J=11,7Гц, 2H), 1,68-1,48 (m, 2H) ppm
	4- (дифтор ((1- метил-1H- индазол-4- ил) сульфон ил) метил)- N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	66	4	451	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 9,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,86 (d, J=6,0Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,69 (dd, J=7,2, 8,4Гц, 1H), 4,33 (d, J=13,6Гц, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,10-2,85 (m, 3H), 2,20 (d, J=11,6Гц, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H) ppm
	4-(((6- (азетидин- 1- ил) пиридин -3- ил) сульфон ил) диформ етил)-N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	67	4	453	1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6): δ 9,26 (d, J=2,4Гц, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (d, J=5,7Гц, 1H), 8,43 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,85-7,72 (m, 2H), 6,47 (d, J=8,7Гц, 1H), 4,25 (d, J=13,8Гц, 2H), 4,14 (t, J=7,7Гц, 4H), 3,00-2,70 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,00

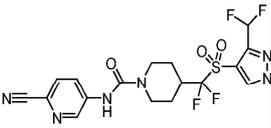
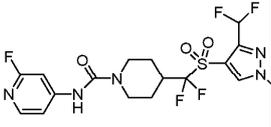
					(d, J=12,9Гц, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H) ppm
	4-(дифтор (5-фтор-2-метоксифенил)сульфонил)метил-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	68	4	445	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,26 (dd, J=0,9, 2,7Гц, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (dd, J=0,9, 6,0Гц, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,64 (dd, J=3,3, 7,8Гц, 1H), 7,44 (dd, J=3,9, 9,3Гц, 1H), 4,25 (d, J=13,5Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,05-2,70 (m, 3H), 2,00 (d, J=12,0Гц, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H) ppm
	4-(дифтор (3-фтор-4-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	69	4	483	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 9,20 (dd, J=0,9, 2,7Гц, 1H), 8,83 (dd, J=0,9, 6,0Гц, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,98 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,84 (dd, J=2,9, 6,2Гц, 1H), 4,30 (d, J=13,5Гц, 2H), 3,10-2,80 (m, 3H), 2,13 (d, J=12,6Гц, 2H), 1,66 (qd, J=4,0, 8,9Гц,

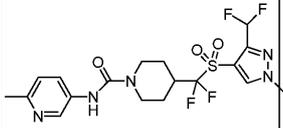
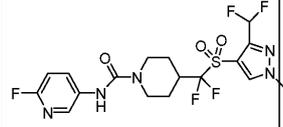
					2H) ppm
	<p>4- (дифтор (3- - метилпиридин-4-ил)сульфонил)метил-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	70	4	412	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,20 (dd, J=0,9, 2,7Гц, 1H), 8,83 (dd, J=0,9, 6,0Гц, 1H), 8,78-8,70 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 2H), 4,30 (d, J=13,8Гц, 2H), 3,10-2,80 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,13 (d, J=12,3Гц, 2H), 1,75-1,57 (m, 2H) ppm</p>
	<p>4-(((1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)сульфонил)диформетил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	71	4	439	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,10 (br. s, 1H), 9,29 (d, J=2,4Гц, 1H), 9,10 (d, J=6,8Гц, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,89 (d, J=7,6Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,6Гц, 1H), 7,71 (t, J=8,0Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,25 (d, J=13,2Гц, 2H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,05 (d, J=17,2Гц, 2H), 1,64-1,47 (m,</p>

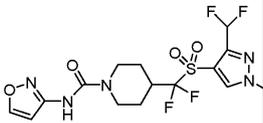
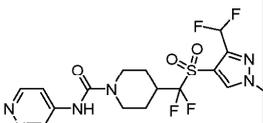
					2H) ppm
	<p>4-(((2-хлор-5-метоксифенил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	72	4	461	<p>1H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,23 (dd, J=1,0, 3,0Гц, 1H), 8,86 (dd, J=0,8, 6,0Гц, 1H), 7,87 (dd, J=2,8, 6,0Гц, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 3,35 (dd, J=2,8, 8,8Гц, 1H), 4,32 (d, J=14,0Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,08-2,85 (m, 3H), 2,16 (d, J=12,8Гц, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H) ppm</p>
	<p>4-((дифтор(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	73	3	495	<p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,50 (s, 1H), 9,61 (d, J=2,35 Гц, 1H), 8,79 (d, J=7,04 Гц, 1H), 8,70 (dd, J=6,85, 2,54 Гц, 1H), 8,04 (d, J=9,00 Гц, 1H), 7,15 - 7,28 (m, 2H), 4,51 (d, J=12,52 Гц, 2H), 3,01 (t, J=11,54 Гц, 2H), 2,77 - 2,92 (m, 1H), 2,67 - 2,76 (m, 3H), 2,22 (d,</p>

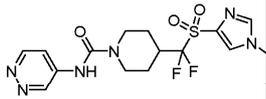
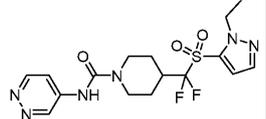
					J=12,52 Гц, 2H), 1,64 - 1,82 (m, 2H) ppm
	4-(((2- хлор-5- (трифторме токси)фени л)сульфони л)дифторме тил)-N- (пиридазин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	74	4	515	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,44 (br. s, 1H), 8,06 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,19 (br. s, 1H), 7,10- 7,02 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 1H), 3,53 (d, J=21,2Гц, 2H), 2,32-2,08 (m, 3H), 1,36 (d, J=15,2Гц, 2H), 0,98-0,75 (m, 2H) ppm
	4-(((2- хлор-3- метоксифен ил)сульфон ил)дифторм етил)-N- (пиридазин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	75	4	460	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,25 (dd, J=0,9, 2,7Гц, 1H), 8,88 (dd, J=0,9, 6,0Гц, 1H), 7,74 (dd, J=2,7, 6,0Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 3H), 4,24 (d, J=13,5Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,02 (d, J=10,8Гц, 2H), 1,62-1,42 (m, 2H) ppm
	4-(((2- хлор-4- цианофенил )сульфонил )дифтормет	76	4	456	<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,27-9,20 (m, 2H), 8,88 (d, J=6,0Гц, 1H),

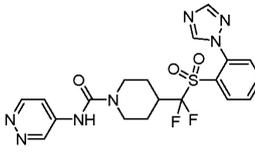
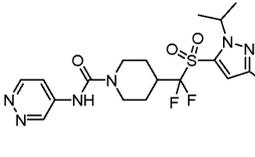
	ил)-N-( (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				8,50 (d, J=1,5Гц, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,74 (dd, J=2,7, 6,0Гц, 1H), 4,24 (d, J=12,6Гц, 2H), 2,98 (t, J=11,8Гц, 3H), 2,02 (d, J=13,2Гц, 2H), 1,64-1,45 (m, 2H) ppm
	4-(1-фтор- 1-(3- фторфенил) сульфонил) пропил)-N-( (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	77	6	425	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ 10,45 (s, 1H), 9,53 (d, J=2,35 Гц, 1H), 8,81 (d, J=7,04 Гц, 1H), 8,63 (dd, J=7,04, 2,35 Гц, 1H), 7,73 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 7,42 (td, J=8,22, 1,96 Гц, 1H), 4,46 (d, J=13,30 Гц, 2H), 2,89 (t, J=12,33 Гц, 2H), 2,44 - 2,59 (m, 1H), 2,19 (d, J=13,69 Гц, 1H), 1,98 (td, J=15,16, 8,41 Гц, 3H), 1,61 - 1,79 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,63 Гц, 3H) ppm

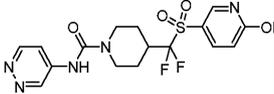
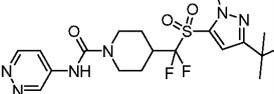
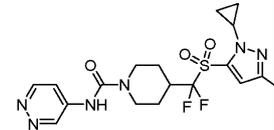
	<p>N-(6- циано- пиридин-3-ил)- 4-(((3- (дифторметил)-1- метил-1H- пиразол-4- ил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	78	4, 20	475	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,90 (d, J = 2,45 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,29 (dd, J<sub>1</sub> = 8,80, J<sub>2</sub> = 2,45 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,93 Гц, 1 H), 6,84 (t, J = 52,0 Гц, 1H), 4,24 (br d, J = 13,69 Гц, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,92 (br t, J = 12,17 Гц, 2 H), 2,72 - 2,87 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,05 (br d, J = 11,62 Гц, 2 H), 1,56 (qd, J<sub>1</sub> = 12,76, J<sub>2</sub> = 4,16 Гц, 2 H) ppm</p>
	<p>4-(((3- (дифторметил)-1- метил-1H- пиразол-4- ил)сульфонил)дифторметил)-N-(2-фторпиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	79	4, 20	468	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,63 (d, J = 2,20 Гц, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,99 (dd, J<sub>1</sub> = 8,68, J<sub>2</sub> = 2,57 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 8,68 Гц, 1 H), 6,67 - 7,04 (m, 1 H), 4,21 (br d, J = 13,69 Гц, 2 H), 3,90 - 3,96 (m, 3 H), 2,87 - 2,96 (m, 2 H), 2,64 - 2,85 (m,</p>

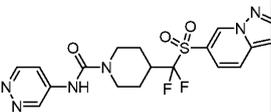
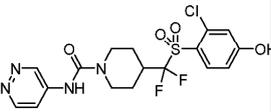
					1 H), 2,04 (br d, J = 11,74 Гц, 2 H), 1,56 (qd, J1 = 12,76, J2 = 4,16 Гц, 2 H) ppm
	4-(((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)диформетил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	80	4, 20	464	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 8,90 (d, J = 2,45 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,29 (dd, J1 = 8,80, J2 = 2,45 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,93 Гц, 1 H), 6,84 (t, J = 52,0 Гц, 1H), 4,24 (br d, J = 13,69 Гц, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,92 (br t, J = 12,17 Гц, 2 H), 2,71 - 2,87 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,05 (br d, J = 11,62 Гц, 2 H), 1,56 (qd, J = 12,76, 4,16 Гц, 2 H) ppm
	4-(((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)диформетил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	81	4, 20	468	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 8,37 (s, 1 H), 8,09 (dd, J1 = 2,63, J2 = 0,92 Гц, 1 H), 7,88 (ddd, J1 = 8,86, J2 = 7,03, J3 = 2,81 Гц, 1 H), 6,65 - 7,01 (m, 2 H), 4,19 (br d, J = 13,82 Гц,

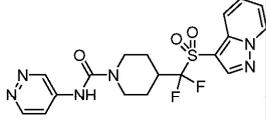
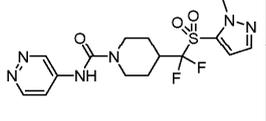
	ин-1- карбоксами д				2 Н), 3,93 (s, 3 Н), 2,84 - 2,96 (m, 2 Н), 2,64 - 2,82 (m, 1 Н), 1,98 - 2,08 (m, 2 Н), 1,55 (qd, J1 = 12,76, J2 = 4,16 Гц, 2 Н) ppm
	4-(((3- (дифтормет ил)-1- метил-1Н- пиразол-4- ил)сульфон ил)дифторм етил)-N- (изоксазол -3- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	82	4, 20	440	1Н ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d3) δ ppm 8,36 (s, 1 Н), 8,26 (s, 1 Н), 8,04 (s, 1 Н), 7,00 (t, J = 52 Гц, 1 Н), 6,84 (s, 1Н), 4,21 (d, J=13,69 Гц, 2 Н), 4,00 (s, 3 Н), 2,95 (t, J=12,96 Гц, 2 Н), 2,65 - 2,88 (m, 1 Н), 2,08 (d, J=12,72 Гц, 2 Н), 1,62 (qd, J=12,67, 3,79 Гц, 2 Н)
	4-(((3- (дифтормет ил)-1- метил-1Н- пиразол-4- ил)сульфон ил)дифторм етил)-N- (пиридазин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	83	4, 20	451,1	1Н ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 9,24 - 9,16 (m, 1Н), 8,83 (d, J = 6,0 Гц, 1Н), 8,43 (s, 1Н), 7,84 (m, 1Н), 6,91 (t, J = 53,1 Гц, 1Н), 4,29 (d, J = 13,6 Гц, 2Н), 4,00 (s, 3Н), 3,07 - 2,91 (m, 2Н), 2,84 (s,

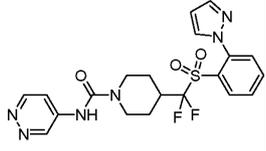
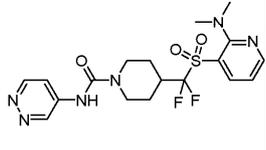
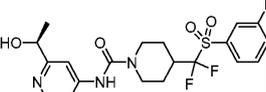
					1H), 2,12 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 1,75 - 1,54 (m, 2H)
	4- (дифтор (1-метил-1H-имидазол-4-ил) сульфонил) метил-N-(пиридазин-4-ил) пиперидин-1-карбоксамид	84	3, 4	401	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 9,20 - 9,19 (m, 1H), 8,84 - 8,81 (m, 1H), 8,05 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,14 - 2,10 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 2H)
	4-((1-этил-1H-пиразол-5-ил) сульфонил) диформетил-N-(пиридазин-4-ил) пиперидин-1-карбоксамид	85	3, 4	415	1H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ ppm 9,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 4H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,23 - 2,20 (m, 2H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (t, J = 7,2 Гц, 3H)

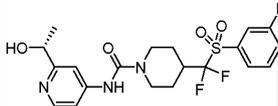
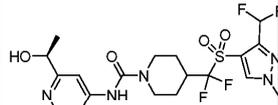
	<p>4-((2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	86	5, 20	464,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm  9,23 (dd, J = 2,7, 1,0 Гц, 1H), 8,87 (dd, J = 6,1, 1,0 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,84 - 8,00 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 4,28 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,69 - 2,87 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,99 - 2,09 (m, 2H)</p>
	<p>4-(дифтор(1-изопропил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	87	23	443,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm  10,48 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,86 - 8,85 (m, 1H), 8,70 - 8,69 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23 - 2,20 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,4 Гц, 6H)</p>

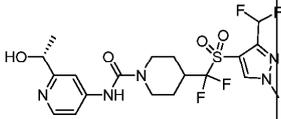
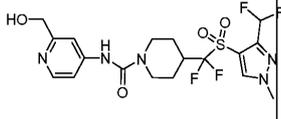
	<p>4- (дифтор (6- - гидроксипи- ридин-3- ил)сульфон- ил)метил)- N- (пиридазин- -4- ил)пиперид- ин-1- карбоксамид</p>	88	4	414	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,87 - 8,85 (m, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 6,56 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,20 - 2,16 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 2H)</p>
	<p>4-((3- (трет- бутил)-1- метил-1H- пирозол-5- ил)сульфон- ил)диформ- етил)-N- (пиридазин- -4- ил)пиперид- ин-1- карбоксамид</p>	89	24	457,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,27 - 9,24 (m, 2H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 7,76 - 7,3 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 4,02 (m, 3H), 3,02 - 2,93 (m, 3H), 2,02 - 1,99 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,27 (s, 9H)</p>
	<p>4-((1- циклопропи- л-3-метил- 1H- пирозол-5- ил)сульфон- ил)диформ- етил)-N- (пиридазин</p>	90	24	441,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,26 - 9,23 (m, 2H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 4,08 - 4,03</p>

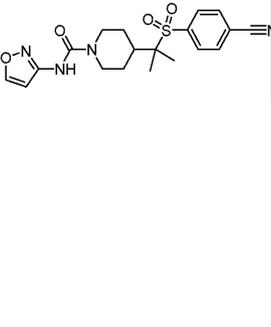
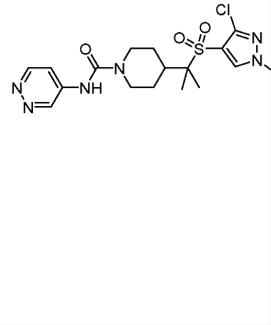
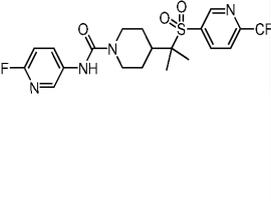
	-4- ил) пиперидин-1-карбоксамид				(m, 1H), 3,02 - 2,94 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,03 - 2,00 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,23 - 1,20 (m, 2H), 1,19 - 1,18 (m, 2H)
	4- (дифтор (пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	91	4	437,1	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,44 - 9,43 (m, 1H), 9,26 - 9,23 (m, 2H), 8,89 - 8,86 (m, 1H), 8,41 - 8,40 (m, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 6,94 - 6,93 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 3H), 2,06 - 2,02 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H)
	4-(((2-хлор-4-гидроксифенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	92	4	446,9	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 10,1 - 10,0 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,12 - 9,10 (m, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 3,06 - 3,00 (m,

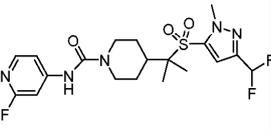
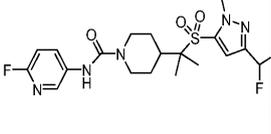
					2H), 2,94 - 2,91 (m, 1H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 2H)
	4-(difluор (пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илсульфони л)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	93	4	437	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,26 - 9,23 (m, 2H), 9,08 - 9,06 (m, 1H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 3,00 - 2,82 (m, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 2H)
	4-(difлуор ((1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)метил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	94	4	401,2	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,26 - 9,23 (m, 2H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 7,84 - 7,83 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,98 - 2,89 (m, 3H), 2,03 - 1,99 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 2H)

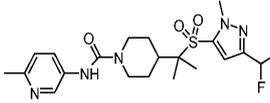
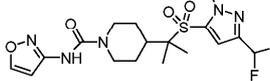
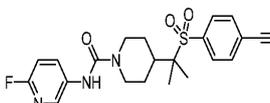
	<p>4-((2-(1H-пиразол-1-ил)фенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	95	4	463,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm  9,23 (s, 1H),  8,92 – 8,86 (m, 1H), 8,25 – 8,23 (m, 1H), 8,02 – 8,00 (m, 2H),  7,99 – 7,94 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 6,51 – 6,49 (m, 1H),  4,29 – 4,25 (m, 2H), 3,00 – 2,94 (m, 2H), 2,81 – 2,78 (m, 1H),  2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 2H)</p>
	<p>4-((2-(диметиламино)пиридин-3-ил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	96	4	441	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  9,25 (d, J=1,8Гц, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,13 (d, J=7,8Гц, 1H),  7,74 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,22 (d, J=12,9Гц, 2H),  4,23 (d, J=13,2Гц, 2H), 3,02 (s, 6H),  2,72-2,96 (m, 3H), 1,97 (d, J=12,9Гц, 2H),  1,42-1,51 (m, 2H)</p>
	<p>(S)-4-(дифтор(3-фенил)сульфонил)дифторметил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	97	29	458,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm  8,19 – 8,17 (m,</p>

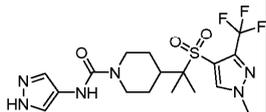
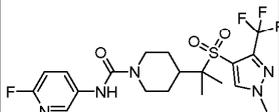
	фторфенил) сульфонил) метил)-N- (2-(1- гидроксиэт ил) пиридин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				1H), 7,81 - 7,59 (m, 5H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,26 - 1,24 (m, 3H)
	(R)-4- (дифтор (3 - фторфенил) сульфонил) метил)-N- (2-(1- гидроксиэт ил) пиридин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	98	29	458,1	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,81 - 7,59 (m, 5H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,26 - 1,24 (m, 3H)
	(S)-4- ( (3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пирозол-4- ил) сульфон ил) дифторм етил)-N- (2-(1- гидроксиэт ил) пиридин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами	99	29	494,2	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,9 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 6,74 (t, J = 53,1 Гц, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,04 - 2,74 (m, 3H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,69 - 1,55

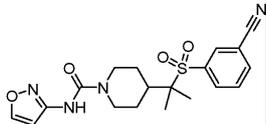
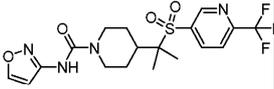
	д				(m, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Гц, 3H)
	(R)-4- ((3- (дифтормет ил)-1- метил-1Н- пиразол-4- ил)сульфон ил)дифформ етил)-N- (2-(1- гидроксиэт ил)пиридин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	100	29	494,2	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,9 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 6,74 (t, J = 53,1 Гц, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,04 - 2,74 (m, 3H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Гц, 3H)
	4-((3- (дифтормет ил)-1- метил-1Н- пиразол-4- ил)сульфон ил)дифформ етил)-N- (2- (гидроксим етил)пирид ин-4- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	101	20	480	1H ЯМР (300 МГц, Ацетонитрил-d3) δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 2H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 6,88 (t, J = 56,1 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,17 - 4,14 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 2H)

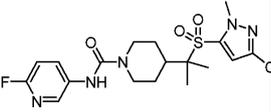
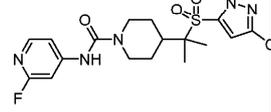
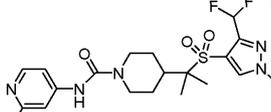
	<p>4-(2-((4- цианофенил )сульфонил )пропан-2- ил)-N- (изоксазол -3- ил)пиперид ин-1- карбоксамид</p>	102	3, 26	403	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,64 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,99 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 1,12 (s, 6H)</p>
	<p>4-(2-((3- хлор-1- метил-1Н- пиразол-4- ил)сульфон ил)пропан- 2-ил)-N- (пиридазин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксамид</p>	103	27	427,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,30 (br s, 1H), 9,12 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,38 - 8,36 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,20 - 2,17 (m, 3H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,34 (s, 6H)</p>
	<p>N-(6- фторпириди н-3-ил)-4- (2-((6- (трифторме тил)пириди н-3- ил)сульфон ил)пропан- 2-</p>	104	4, 7	475	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,39 (d, J=7,83 Гц, 1H), 8,11 (br. s., 2H), 7,95 (d, J=8,31 Гц, 1H), 6,94 (br. s., 1H), 4,23 - 4,20 (m,</p>

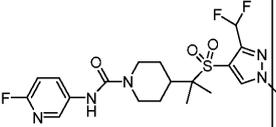
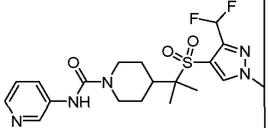
	ил) пиперидин-1-карбоксамида				2H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 1H), 2,20 - 2,18 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (s, 8H)
	4-(2-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(2-фторпиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамида	105	17, 26	460	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7,98-8,15 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,83 (t, J=56,0 Гц, 1H), 4,26-4,39 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,87-3,06 (m, 2H), 2,21-2,37 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 2H), 1,43-1,66 (m, 2H), 1,34 (s, 6H)
	4-(2-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида	106	17, 26	460	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,05-8,13 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,72 (t, J=56,00 Гц, 1H), 4,12-4,23 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,34-1,51 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)

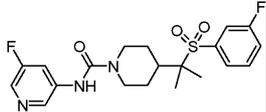
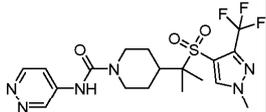
	<p>4-(2-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	107	17, 26	456	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm  9,01 (s, 1H),  8,34-8,43 (m, 1H),  7,76-7,85 (m, 1H),  7,08-7,16 (m, 1H),  6,82 (t, J=56,00 Гц, 1H),  4,27-4,39 (m, 2H),  4,20 (s, 3H),  2,90-3,03 (m, 2H),  2,72 (s, 3H),  2,23-2,36 (m, 1H),  2,07-2,17 (m, 2H),  1,47-1,64 (m, 2H),  1,35 (s, 6H)</p>
	<p>4-(2-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	108	17, 26	432	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  9,74 (s, 1H),  8,67 (s, 1H),  7,24 (s, 1H),  7,18 (t, J = 53,0 Гц, 1H),  6,78 (s, 1H),  4,17-4,27 (m, 2H),  4,13 (s, 3H),  2,69-2,85 (m, 2H),  2,05-2,18 (m, 1H),  1,84-1,96 (m, 2H),  1,27-1,44 (m, 2H),  1,24 (s, 6H)</p>
	<p>4-(2-((4-цианофенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(6-фторопиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	109	3, 26	431	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm  8,06 (br. s., 2H),  7,93 (d, J=8,07 Гц,</p>

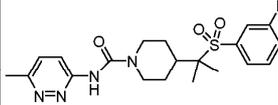
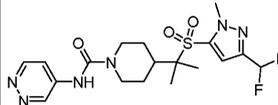
	фторпириди н-3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				2H), 7,81 (d, J=8,07 Гц, 2H), 6,81-6,95 (m, 2H), 4,12 (d, J=13,20 Гц, 2H), 2,89 (t, J=12,65 Гц, 2H), 2,21 (t, J=11,80 Гц, 1H), 2,07 (d, J=12,96 Гц, 2H), 1,44 (d, J=12,10 Гц, 2H), 1,16 (s, 6H)
	4-(2-((1- метил-3- (трифторме тил)-1H- пирозол-4- ил) сульфон ил) пропан- 2-ил)-N- (1H- пирозол-4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	110	26	449	1H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d3) d ppm 8,13 (s, 1 H) 7,62 (s, 2 H) 7,19 (br. s., 1 H) 4,11 (d, J=13,33 Гц, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 2,81 (t, J=12,84 Гц, 2 H) 2,14 (t, J=11,98 Гц, 1 H) 1,99 - 2,05 (m, 2 H) 1,39 (qd, J=12,49, 3,36 Гц, 2 H) 1,27 (s, 6 H)
	N-(6- фторпириди н-3-ил)-4- (2-((1- метил-3- (трифторме тил)-1H- пирозол-4- ил) сульфон ил) пропан- 2- ил) пиперид	111	26	478	1H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d3) d ppm 8,21 (br. s., 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,99 (t, J=8,07 Гц, 1 H) 7,37 (br. s., 1 H) 6,95 (dd, J=8,80, 2,69 Гц, 1 H) 4,17 (d, J=13,45 Гц, 2 H) 3,98 (s, 3 H)

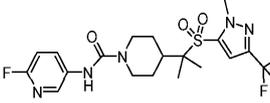
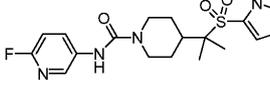
	ин-1-карбоксамид				2,86 (t, J=12,90 Гц, 2 H) 2,18 (t, J=11,98 Гц, 1 H) 2,04 (d, J=12,96 Гц, 2 H) 1,44 (qd, J=12,55, 3,30 Гц, 2 H) 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-цианофенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	112	3, 26	403,1	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 2H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 6,72 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 3H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,13 (s, 6H)
	N-(изоксазол-3-ил)-4-(2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид	113	26	447	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,70 (br s, 1H), 9,17 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,57 - 8,53 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,40 - 1,27 (m,

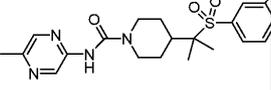
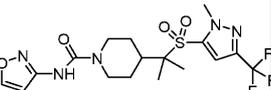
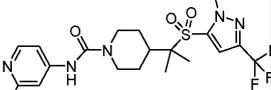
					2H), 1,22 (s, 6H)
	4-(2-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	114	19, 26	444	1H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,03 (br. s., 1H), 7,18 (s, 1H), 6,89 (d, J=8,31 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,11 (d, J=13,08 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 2H), 1,36-1,53 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(2-фторпиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	115	19, 26	444	1H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,89-8,01 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,11-4,47 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (t, J=12,65 Гц, 2H), 2,17-2,32 (m, 1H), 2,05 (d, J=12,84 Гц, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	4-(2-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-	116	21, 26	478	1H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,62

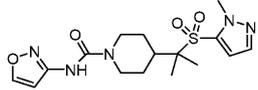
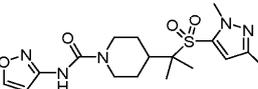
	<p>пиразол-4-ил) сульфонил) пропан-2-ил)-N-(2-фторпиридин-4-ил) пиперидин-1-карбоксамида</p>				<p>Гц, 1 Н), 7,31 (d, J=5,62 Гц, 1 Н), 7,27 (s, 1Н), 7,07 (t, J=54 Гц, 1 Н) 4,28 (d, J=13,45 Гц, 2 Н) 4,04 (s, 3 Н) 2,92 (t, J=12,84 Гц, 2 Н) 2,21 (t, J=12,10 Гц, 1 Н) 2,12 (d, J=13 Гц, 2 Н) 1,40 - 1,61 (m, 2 Н) 1,31 (s, 6 Н)</p>
	<p>4-(2-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил) сульфонил) пропан-2-ил)-N-(6-фторпиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксамида</p>	117	21, 27	460	<p>1Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 8,32 (s, 1 Н), 8,20 (s, 1 Н), 7,92 - 8,06 (m, 1 Н), 6,91 - 7,26 (m, 2 Н), 4,27 (br d, J = 13,20 Гц, 2 Н), 4,04 (s, 3 Н), 2,91 (br t, J = 12,90 Гц, 2 Н), 2,06 - 2,27 (m, 3 Н), 1,42 - 1,58 (m, 2 Н), 1,25 - 1,38 (m, 7 Н)</p>
	<p>4-(2-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил) сульфонил) пропан-2-ил)-N-(пиридин-</p>	118	21, 26	442	<p>1Н ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,62 (s, 1Н), 8,29 (s, 1Н), 8,18 (d, J=4,65 Гц, 1Н), 7,90-7,98 (m, 1Н), 7,35-7,45 (m, 1Н), 7,03 (t,</p>

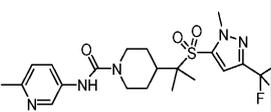
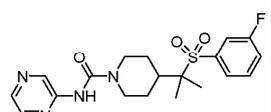
	3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				J=54,00 Гц, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 2H), 2,13- 2,24 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,40-1,58 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
	4-(2-((3- фторфенил) сульфонил) пропан-2- ил)-N-(5- фторпириди н-3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	119	5, 26	424	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,37-8,43 (m, 1H), 8,03-8,09 (m, 1H), 7,82- 7,90 (m, 1H), 7,60-7,76 (m, 3H), 7,48-7,58 (m, 1H), 4,20- 4,31 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,04-2,22 (m, 3H), 1,41- 1,58 (m, 2H), 1,26 (s, 6H)
	4-(2-((1- метил-3- (трифторме тил)-1H- пирозол-4- ил) сульфон ил) пропан- 2-ил)-N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	120	26	461	1H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d3) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,78 - 8,96 (m, 2 H) 8,17 (d, J=6,72 Гц, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 4,13 (d, J=13,69 Гц, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 2,84 (t, J=12,65 Гц, 2 H) 2,11 (t, J=11,98 Гц, 1 H) 1,98 (d, J=12,84 Гц, 2 H) 1,30 - 1,43 (m, 2 H)

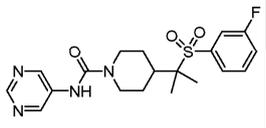
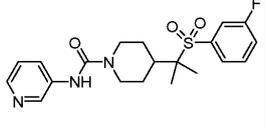
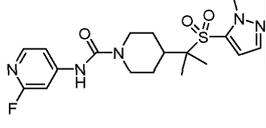
					1,18 (s, 6 H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	121	5, 26	421	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm</p> <p>10,62 (br s, 1 H), 8,34 (d, J = 9,29 Гц, 1 H), 7,95 (d, J = 9,29 Гц, 1 H), 7,51 - 7,78 (m, 4 H), 4,22 (br d, J = 13,20 Гц, 2 H), 2,76 (br t, J = 12,53 Гц, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 2,56 - 2,64 (m, 1 H), 1,83 - 2,06 (m, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 2 H), 1,11 (s, 6 H)</p>
	4-(2-((3-(дифторметил)-1H-пирозол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(4-пиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	122	21, 26	443,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm</p> <p>9,20 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (t, J = 54,6 Гц, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 2,05 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)</p>

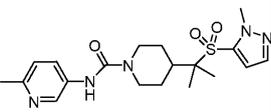
	<p>N-(6-фторпиридин-3-ил)-4-(2-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	123	18, 26	478	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm        8,78 (s, 1H),        8,21 (s, 1H),        7,97 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,17 (d, J = 13,1 Нх, 2), 4,11 (s, 3H), 2,73 (t, J = 12,5 Гц, 2H), 2,07 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 1,86 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,20 (s, 6H)</p>
	<p>N-(6-фторпиридин-3-ил)-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	124	4, 26	410	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm        8,56 (s, 1H),        8,28 (s, 1H),        8,04 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,06 (dd, J<sub>1</sub> = 8,8 Гц, J<sub>2</sub> = 3,1 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,23 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,78 (t, J = 12,6 Гц, 2H), 2,09 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 1,91 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)</p>

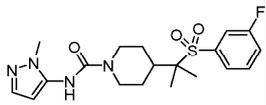
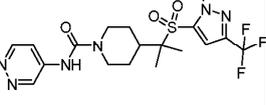
	<p>4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(5-метилпирозин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	125	5, 26	421	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm</p> <p>9,53 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 4H), 4,25 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 2,75 (t, J = 12,8 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,17 (s, 6H)</p>
	<p>N-(изоксазол-3-ил)-4-(2-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	126	18, 26	450	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,23 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,78 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 2,12 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 1,90 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)</p>
	<p>N-(2-фторпиридин-4-ил)-4-(2-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пирозол-5-ил)сульфонил)пропан-</p>	127	18, 26	478	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm</p> <p>8,08 (br d, J = 5,99 Гц, 1H), 7,42 - 7,55 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,32 (br d, J = 13,20 Гц, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,97 (br t,</p>

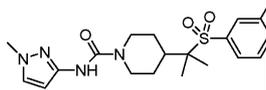
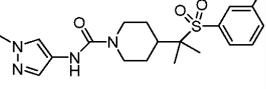
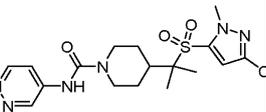
	2-ил) пиперидин-1-карбоксамида				$J = 12,78$ Гц, 2 Н), 2,30 (br t, $J = 11,86$ Гц, 1 Н), 2,12 (br d, $J = 12,84$ Гц, 2 Н), 1,46 - 1,64 (m, 2 Н), 1,35 (s, 6 Н)
	N-(изоксазол-3-ил)-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамида	128	4, 26	382	$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ ppm 9,66 (s, 1 Н), 8,60 (s, 1 Н), 7,65 (d, $J = 1,96$ Гц, 1 Н), 6,88 (d, $J = 1,83$ Гц, 1 Н), 6,70 (s, 1 Н), 4,16 (br d, $J = 13,33$ Гц, 2 Н), 4,00 (s, 3 Н), 2,69 (br t, $J = 12,65$ Гц, 2 Н), 2,01 (br t, $J = 11,92$ Гц, 1 Н), 1,83 (br d, $J = 12,59$ Гц, 2 Н), 1,20 - 1,37 (m, 2 Н), 1,14 (s, 6 Н)
	4-(2-((3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида	129	15, 26	416	$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ ppm 9,65 (s, 1 Н), 8,59 (s, 1 Н), 7,07 (s, 1 Н), 6,70 (s, 1 Н), 4,15 (br d, $J = 13,20$ Гц, 2 Н), 3,97 (s, 3 Н), 2,70 (br t, $J = 12,53$ Гц, 2 Н), 1,97 - 2,11 (m,

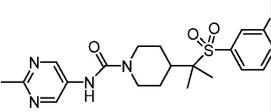
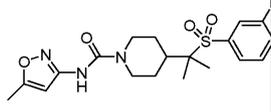
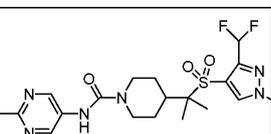
	д				2 H), 1,82 (br d, J = 12,47 Гц, 2 H), 1,20 - 1,34 (m, 2 H), 1,17 (s, 7 H)
	4-(2-((1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(6,6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	130	26	474	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 8,93 (d, J = 2,20 Гц, 1 H), 8,31 (dd, J = 8,80, 2,32 Гц, 1 H), 7,73 (d, J = 8,80 Гц, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 4,26 (br d, J = 13,45 Гц, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 2,90 (br t, J=12,65 Гц, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,22 (br t, J = 12,04 Гц, 1 H), 2,05 (br d, J = 12,84 Гц, 2 H), 1,48 (qd, J = 12,57, 3,61 Гц, 2 H), 1,27 (s, 6 H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиразин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид	131	5, 26	407	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,24-8,33 (m, 1H), 8,12-8,18 (m, 1H), 7,59-7,78 (m, 3H), 7,44-7,58 (m, 1H), 4,20-4,39 (m, 2H), 2,81-2,98 (m, 2H), 2,02-2,22 (m, 3H), 1,40-1,60

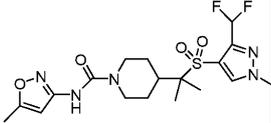
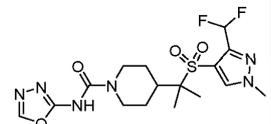
					(m, 2H), 1,27 (s, 6H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиримидин-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	132	5, 26	407	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,59-7,78 (m, 5H), 7,46-7,58 (m, 1H), 4,18-4,32 (m, 2H), 2,83-2,97 (m, 2H), 2,02-2,24 (m, 3H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,27 (s, 6H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	133	5, 26	406	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,60-8,66 (m, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 7,91-8,01 (m, 1H), 7,60-7,79 (m, 3H), 7,47-7,59 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 2,79-2,96 (m, 2H), 2,03-2,22 (m, 3H), 1,39-1,58 (m, 2H), 1,27 (s, 6H)
	N-(2-фторпиридин-4-ил)-4-(2-((1-метил-1H-пирозол-5-ил)сульфонил)пропан-	134	26	410	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,01 (br d, J = 6,24 Гц, 1 H), 7,54 (d, J = 1,96 Гц, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 2 H), 6,80 (d, J

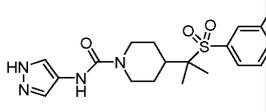
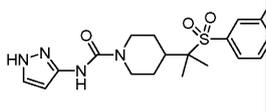
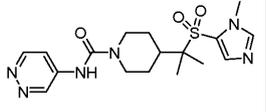
	2- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				= 1,96 Гц, 1 Н), 4,21 (br d, J = 13,20 Гц, 2 Н), 4,04 (s, 3 Н), 2,85 (br t, J = 12,78 Гц, 2 Н), 2,11 - 2,22 (m, 1 Н), 2,00 (br d, J = 13,08 Гц, 2 Н), 1,37 - 1,55 (m, 2 Н), 1,20 (s, 6 Н)
	4-(2-((1- метил-1Н- пиразол-5- ил)сульфон ил)пропан- 2-ил)-N- (6- метилпирид ин-3- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	135	26	406	1Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 9,02 (d, J = 2,20 Гц, 1 Н), 8,41 (dd, J1 = 8,93, J2 = 2,32 Гц, 1 Н), 7,81 (d, J = 8,93 Гц, 1 Н), 7,66 (d, J = 2,08 Гц, 1 Н), 6,92 (d, J = 1,96 Гц, 1 Н), 4,34 (br d, J = 13,45 Гц, 2 Н), 4,16 (s, 3 Н), 2,96 (br t, J = 12,84 Гц, 2 Н), 2,73 (s, 3 Н), 2,27 (br t, J = 12,10 Гц, 1 Н), 2,12 (br d, J = 13,08 Гц, 2 Н), 1,54 (qd, J1 = 12,70, J2 = 3,85 Гц, 2 Н), 1,28 (m, 6 Н)

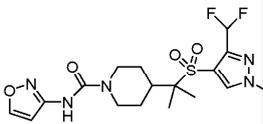
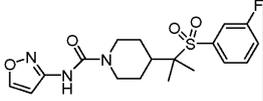
	<p>4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	136	5, 26	409	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm  9,02 (d, J = 2,20 Гц, 1 H),  8,41 (dd, J<sub>1</sub> = 8,93, J<sub>2</sub> = 2,32 Гц, 1 H), 7,81 (d, J = 8,93 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 2,08 Гц, 1 H),  6,92 (d, J = 1,96 Гц, 1 H),  4,34 (br d, J = 13,45 Гц, 2 H),  4,16 (s, 3 H),  2,96 (br t, J = 12,84 Гц, 2 H),  2,73 (s, 3 H),  2,27 (br t, J = 12,10 Гц, 1 H),  2,12 (br d, J = 13,08 Гц, 2 H),  1,54 (qd, J<sub>1</sub> = 12,70, J<sub>2</sub> = 3,85 Гц, 2 H),  1,28 - 1,37 (m, 6 H)</p>
	<p>4-(2-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(4-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	137	26	461,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm  9,23 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,31 - 4,28 (m, 2H),  4,22 (s, 3H),  2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H),</p>

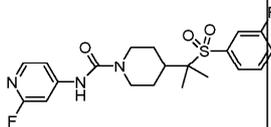
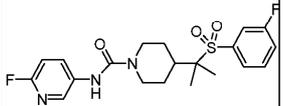
					1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,33 (s, 6H)
	4-(2-(3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	138	5, 26	409	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,20 (br s, 1 H), 7,55 - 7,84 (m, 5 H), 4,21 (br d, J = 12,84 Гц, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,68 (br t, J = 12,41 Гц, 2 H), 1,83 - 2,06 (m, 3 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,17 (s, 6 H)
	4-(2-(3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	139	5, 26	409	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,53 - 7,74 (m, 5 H), 7,34 (s, 1 H), 4,08 (br d, J = 13,20 Гц, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,61 (br t, J = 12,23 Гц, 2 H), 1,78 - 1,99 (m, 3 H), 1,22 (qd, J <sub>1</sub> = 12,37, J <sub>2</sub> = 3,24 Гц, 2 H), 1,11 (s, 6 H)
	4-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	140	15, 26	428,9	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,96 (br s, 1H), 9,29 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,08 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,06 - 8,03 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,25 -

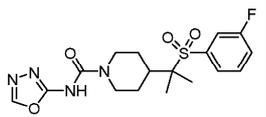
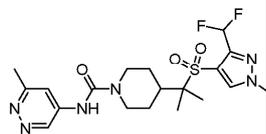
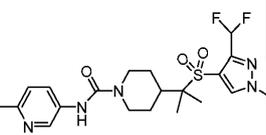
	ил) пиперидин-1-карбоксамида				4,21 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(2-метилпиримидин-5-ил)пиперидин-1-карбоксамида	141	5, 26	421	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,82 - 8,90 (m, 2 H), 7,53 - 7,77 (m, 5 H), 4,17 (br d, J = 13,08 Гц, 2 H), 2,71 (br t, J = 12,41 Гц, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,83 - 2,03 (m, 3 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,12 (s, 6 H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида	142	5, 27	410	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,50 (s, 1 H), 7,50 - 7,77 (m, 4 H), 6,40 (s, 1 H), 4,13 (br d, J = 13,20 Гц, 2 H), 2,64 (br t, J = 12,53 Гц, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,77 - 2,01 (m, 3 H), 1,15 - 1,36 (m, 2 H), 1,10 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(2-метилпиримидин-5-ил)пиперидин-1-карбоксамида	143	21, 26	457	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,89 (s, 2 H), 8,56 (s, 2 H)

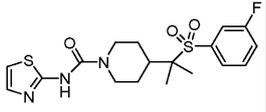
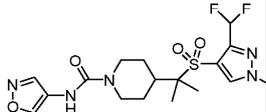
	<p>пиразол-4-ил) сульфонил) пропан-2-ил)-N-(2-метилпиримидин-5-ил) пиперидин-1-карбоксамида</p>				<p>(s, 1 H), 7,12 (t, J = 52,0 Гц, 1H), 4,23 (br d, J = 13,20 Гц, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 2,73 - 2,89 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 1,96 (br d, J = 12,47 Гц, 2 H), 1,27 - 1,45 (m, 2 H), 1,20 (s, 6 H)</p>
	<p>4-(2-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил) сульфонил) пропан-2-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил) пиперидин-1-карбоксамида</p>	144	21, 26	446	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,57 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,11 (t, J = 65,0 Гц, 1H), 7,29 (m, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,20 (br d, J = 13,20 Гц, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 2,72 (br t, J = 12,41 Гц, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,02 (br t, J = 11,80 Гц, 1 H), 1,91 (br d, J = 12,10 Гц, 2 H), 1,25 - 1,38 (m, 2 H), 1,18 (s, 6 H)</p>
	<p>4-(2-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил) сульфонил) пропан-2-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил) пиперидин-1-карбоксамида</p>	145	21, 26	433	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,47-8,71 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,04 (t, J=56,00 Гц, 1H),</p>

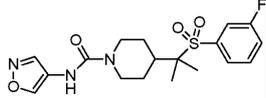
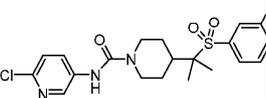
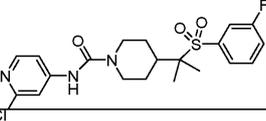
	ил) пропан-2-ил)-N-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид				4,16-4,41 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,75-3,00 (m, 2H), 2,01-2,23 (m, 3H), 1,37-1,54 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил) пиперидин-1-карбоксамид	146	5, 26	395	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,46 (s, 1 H), 7,56 - 7,73 (m, 4 H), 7,53 (s, 2 H), 4,07 (br d, J = 13,33 Гц, 2 H), 2,61 (br t, J = 12,17 Гц, 2 H), 1,77 - 2,01 (m, 3 H), 1,15 - 1,31 (m, 2 H), 1,11 (s, 6 H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил) пиперидин-1-карбоксамид	147	5, 26	395	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7,94 (br s, 1 H), 7,40 - 7,69 (m, 4 H), 6,21 (br s, 1 H), 4,18 (br d, J = 12,59 Гц, 2 H), 2,82 (br t, J = 12,53 Гц, 2 H), 1,96 - 2,16 (m, 3 H), 1,40 (q, J = 10,88 Гц, 2 H), 1,17 (s, 6 H)
	4-(2-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил) пиперидин-1-карбоксамид	148	4, 26	393	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d <sub>3</sub> ) δ ppm 9,28 (d, J=2,69 Гц, 1 H)

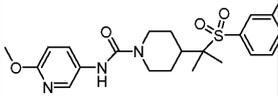
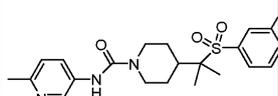
	ил) сульфон ил) пропан- 2-ил)-N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				8,96 (d, J=6,97 Гц, 1 H) 8,40 (br. s., 1 H) 8,34 (dd, J=6,97, 2,81 Гц, 1H) 7,91 (br. s., 1 H) 4,26 (d, J=12,23 Гц, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 2,98 (t, J=12,35 Гц, 2 H) 2,24 (tt, J=12,03, 3,07 Гц, 1 H) 2,08 (d, J=13,20 Гц, 2 H) 1,52 (qd, J=12,70, 3,73 Гц, 2 H) 1,32 (s, 6 H)
	4-(2-((3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пиразол-4- ил) сульфон ил) пропан- 2-ил)-N- (изоксазол -3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	149	21, 26	432	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,05 (t, J=56,00 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22 (br. s., 2H), 4,01 (s, 3H), 2,80-2,96 (m, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,02- 2,11 (m, 2H), 1,38-1,54 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	4-(2-((3- фторфенил) сульфонил) пропан-2- ил)-N- (изоксазол	150	5, 26	393	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 8,36 (br s, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 2 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H),

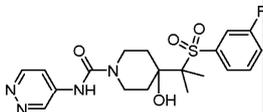
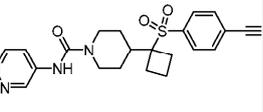
	-3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				7,38 - 7,49 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,15 (br d, J = 13,33 Гц, 2 H), 2,77 (br t, J = 12,59 Гц, 2 H), 1,93 - 2,11 (m, 3 H), 1,37 (qd, J1 = 12,51, J2 = 2,93 Гц, 2 H), 1,16 (s, 6 H)
	4-(2-((3- фторфенил) сульфонил) пропан-2- ил)-N-(2- фторпириди н-4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	151	5, 26	424	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,10 (dd, J1 = 6,30, J2 = 1,16 Гц, 1 H), 7,69 - 7,78 (m, 2 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,46 - 7,59 (m, 3 H), 4,30 (br d, J = 13,57 Гц, 2 H), 2,94 (br t, J = 12,35 Гц, 2 H), 2,08 - 2,22 (m, 3 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3- фторфенил) сульфонил) пропан-2- ил)-N-(6- фторпириди н-3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	152	5, 26	424	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,19 (d, J = 1,47 Гц, 1 H), 7,94 - 8,04 (m, 1 H), 7,63 - 7,79 (m, 3 H), 7,50 - 7,61 (m, 1 H), 7,02 (dd, J1 = 8,86, J2 = 2,87 Гц, 1 H), 4,27 (br d, J =

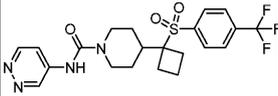
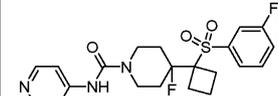
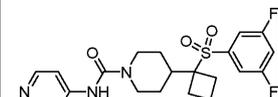
					13,45 Гц, 2 Н), 2,89 (br t, J = 12,17 Гц, 2 Н), 2,05 - 2,23 (m, 3 Н), 1,43 - 1,60 (m, 2 Н), 1,29 (s, 6 Н)
	4-(2-((3- фторфенил) сульфонил) пропан-2- ил)-N- (1,3,4- оксадиазол -2- ил)пиперид ин-1- карбоксамид	153	5, 26	397	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,60-8,64 (m, 1H), 7,61-7,75 (m, 3H), 7,47- 7,56 (m, 1H), 4,21-4,38 (m, 2H), 2,78-2,94 (m, 2H), 2,02- 2,19 (m, 3H), 1,38-1,54 (m, 2H), 1,26 (s, 6H)
	4-(2-((3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пиразол-4- ил)сульфон ил)пропан- 2-ил)-N- (6- метилпирид азин-4- ил)пиперид ин-1- карбоксамид	154	21, 26	457	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 8,18-8,30 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,79-7,29 (m, 3H), 4,21- 4,35 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,46-2,64 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,92-2,12 (m, 3H), 1,13- 1,31 (m, 1H), 1,08 (s, 6H)
	4-(2-((3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пиразол-4- ил)сульфон	155	21, 26	456	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 9,01 (d, J = 2,45 Гц, 1 Н), 8,37 (dd, J1 = 8,86, J2 = 2,51

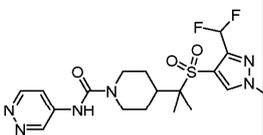
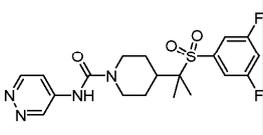
	ил) пропан-2-ил)-N-(6-метилпиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксами д				Гц, 1 Н), 8,32 (s, 1 Н), 7,81 (d, J = 8,93 Гц, 1 Н), 7,07 (t, J = 52,0 Гц, 1Н), 4,31 (br d, J=13,45 Гц, 2 Н), 4,04 (s, 3 Н), 2,88 - 3,03 (m, 2 Н), 2,06 - 2,28 (m, 3 Н), 2,72 (s, 3 Н), 1,52 (qd, J=12,53, 3,97 Гц, 2 Н), 1,32 (s, 6 Н)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(тиазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксами д	156	5, 26	412	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 7,51 - 7,81 (m, 5 Н), 7,37 (br s, 1 Н), 4,31 (br d, J = 12,84 Гц, 2 Н), 3,03 (br t, J = 12,59 Гц, 2 Н), 2,11 - 2,28 (m, 3 Н), 1,56 (qd, J1 = 12,70, J2 = 3,00 Гц, 2 Н), 1,29 (s, 6 Н)
	4-(2-((1,1-дифторметил)-1-метил-1Н-пирозол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(изоксазол-4-ил) пиперид	157	21, 26	432	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 8,63 (s, 1 Н), 8,34 (s, 1 Н), 8,19 (s, 1 Н), 6,95 (t, J = 54,0 Гц, 1Н), 4,09 (br d, J = 13,57 Гц, 2 Н), 3,92 - 3,96 (m, 1 Н), 2,78 (br t, J =

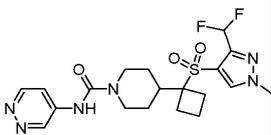
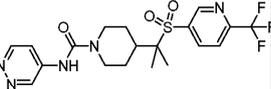
	ин-1- карбоксами д				12,17 Гц, 2 Н), 1,91 - 2,17 (m, 3 Н), 1,35 (qd, J = 12,59, 3,91 Гц, 2 Н), 1,16 - 1,24 (m, 8 Н)
	4-(2-((3- фторфенил) сульфонил) пропан-2- ил)-N- (изоксазол -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	158	5, 26	396	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 8,70 - 8,82 (m, 1 Н), 8,45 (s, 1 Н), 7,49 - 7,80 (m, 4 Н), 4,21 (br d, J = 13,45 Гц, 2 Н), 2,81 - 2,97 (m, 2 Н), 2,01 - 2,24 (m, 3 Н), 1,36 - 1,56 (m, 2 Н), 1,28 (s, 6 Н)
	N-(6- хлорпириди н-3-ил)-4- (2-((3- фторфенил) сульфонил) пропан-2- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	159	5, 26	440	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 8,55 (d, J=2,45 Гц, 1 Н), 8,01 (dd, J1 = 8,80, J2 = 2,81 Гц, 1 Н), 7,62 - 7,80 (m, 3 Н), 7,51 - 7,61 (m, 1 Н), 7,48 (d, J = 8,68 Гц, 1 Н), 4,28 (br d, J = 13,57 Гц, 2 Н), 2,90 (br t, J = 12,29 Гц, 2 Н), 2,07 - 2,23 (m, 3 Н), 1,42 - 1,61 (m, 2 Н), 1,29 (s, 6 Н)
	N-(2- хлорпириди н-4-ил)-4-	160	5, 26	440	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 8,35 (d, J =

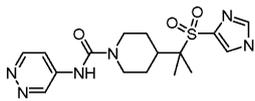
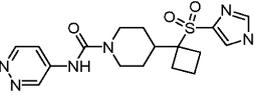
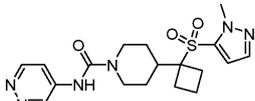
	(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамида				6,72 Гц, 1 Н), 8,02 (d, J = 2,08 Гц, 1 Н), 7,51 - 7,81 (m, 5 Н), 4,32 (br d, J = 13,45 Гц, 2 Н), 2,96 (br t, J = 12,65 Гц, 2 Н), 2,09 - 2,27 (m, 3 Н), 1,54 (qd, J1 = 12,72, J2 = 2,93 Гц, 2 Н), 1,29 (s, 6 Н)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида	161	5, 26	436	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7,93 (d, J = 7,09 Гц, 1 Н), 7,50 - 7,66 (m, 4 Н), 7,40 - 7,49 (m, 1 Н), 7,33 (dd, J1 = 7,09, J2 = 1,83 Гц, 1 Н), 4,22 (br d, J = 13,45 Гц, 2 Н), 4,03 (s, 3 Н), 2,84 (br t, J = 12,90 Гц, 2 Н), 2,01 - 2,16 (m, 3 Н), 1,36 - 1,51 (m, 2 Н), 1,17 (s, 6 Н)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пиперид	162	5, 26	420	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9,01 (d, J = 2,20 Гц, 1 Н), 8,38 (dd, J1 = 8,93, J2 = 2,45 Гц, 1 Н), 7,69 - 7,85 (m, 3 Н),

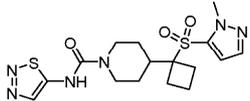
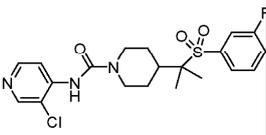
	ин-1-карбоксамид				7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,50 - 7,61 (m, 1 H), 4,32 (br d, J = 13,45 Гц, 2 H), 2,94 (br t, J = 12,41 Гц, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,09 - 2,27 (m, 3 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-4-гидрокси-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	163	30	423	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,27-9,28 (s, 1H), 9,18-9,27 (s, 1H), 8,86-8,88 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,58-7,77 (m, 5H), 5,07 (s, 1H), 4,00-4,04 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,06-3,13 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 4H), 1,26 (s, 6H)
	4-(1-((4-цианофенил)сульфонил)циклобутил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	164	2	426	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9,25 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,88 - 8,87 (m, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 2H), 8,06 - 8,04 (m, 2H), 7,88 - 7,86 (m, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m,

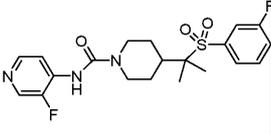
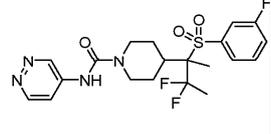
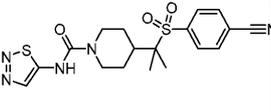
					2H), 2,05 - 1,81 (m, 5H), 1,61 - 1,55 (m, 2H)
	<p>N- (пиридазин-4-ил)-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)сульфонил)циклобутил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	165	2	469,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 2H), 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 3,33 - 3,16 (m, 2H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,60 - 2,57 (m, 2H), 1,91 - 1,62 (m, 5H), 1,46 - 1,34 (m, 2H)</p>
	<p>4-фтор-4-(1-(3-фторфенил)сульфонил)циклобутил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	166	2, 30	437,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,26 - 9,25 (m, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 5H), 4,12 - 4,10 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 2,52 - 2,48 (m, 2H), 2,16 - 2,10 (m, 2H), 1,98 - 1,75 (m, 3H), 1,57 - 1,55 (m, 2H)</p>
	<p>4-(1-(3,5-дифторфенил)сульфонил)циклобутил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	167	2	437,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 2H), 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 3,33 - 3,16 (m, 2H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,60 - 2,57 (m, 2H), 1,91 - 1,62 (m, 5H), 1,46 - 1,34 (m, 2H)</p>

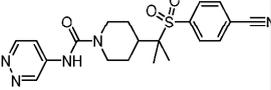
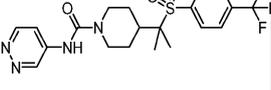
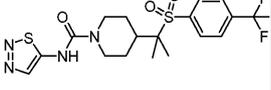
	л) циклобут ил) -N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				1H), 8,87 - 8,86 (m, 1H), 7,84 - 7,68 (m, 4H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 2,76 - 2,70 (m, 2H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 2H), 1,88 - 1,69 (m, 5H), 1,58 - 1,55 (m, 2H)
	4-(2-((3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пиразол-4- ил) сульфон ил) пропан- 2-ил)-N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	168	21	443	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,05 (t, J = 53,2 Гц, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,95 - 2,89 (m, 2H), 2,22 - 2,03 (m, 3H), 1,54 - 1,147 (m, 2H), 1,43 (s, 6H)
	4-(2- (3,5- дифторфени л) сульфо ил) пропан- 2-ил)-N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	169	4, 26	425,2	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,09 - 2,06 (m, 1H),

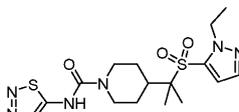
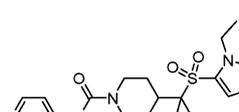
					1,97 - 1,94 (m, 2H), 1,41 - 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)
	4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)циклобутил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	170	2	455,2	1H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,94 - 8,92 (m, 1H), 8,16 - 8,14 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,02 (t, J = 53,6 Гц, 1H), 4,40 - 4,36 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 3H), 2,11 - 2,05 (2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), .68 - 1,62 (m, 2H)
	N-(пиридазин-4-ил)-4-(2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид	171	26	458,1	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,28 - 9,27 (m, 1H), 9,19 - 9,17 (m, 2H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,44 - 1,40 (m, 2H), 1,23 (s,

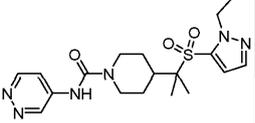
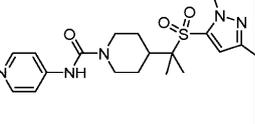
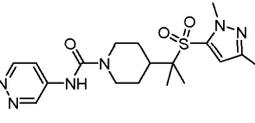
					6H)
	4-(2-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	172	4, 26	393	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 3H), 4,28 - 4,24 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 3H), 1,50 - 1,46 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)
	4-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)циклобутил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	173	2	405	1H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,89 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,87 - 2,70 (m, 4H), 2,24 - 2,18 (m, 3H), 2,16 - 2,11 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,59 (m, 2H)
	4-(1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)циклобутил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	174	2	405	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 9,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,92 - 8,90 (m, 1H), 8,05 - 8,03 (m,

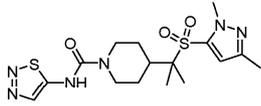
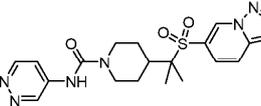
	(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид				1H), 7,60 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,91 - 2,85 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 3H), 1,83 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H)
	4-(1-(1-метил-1H-пирозол-5-ил)сульфонил)циклобутил)-N-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	175	2	411	1H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ ppm 8,70 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 4,37 - 4,33 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 3H), 1,79 - 1,63 (m, 4H)
	N-(3-хлорпиридин-4-ил)-4-(2-(3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид	176	5, 26	440	1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ ppm 8,82 (s, 1 H), 8,44 - 8,52 (m, 1 H), 8,37 - 8,43 (m, 1 H), 7,48 - 7,78 (m, 4 H), 4,26 (br d, J = 12,91 Гц, 2 H), 2,93 - 3,13 (m, 2 H), 2,07 - 2,26 (m, 3 H), 1,49 -

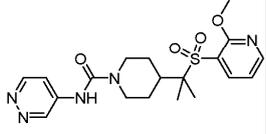
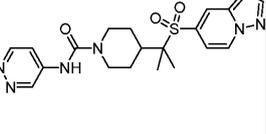
					1,70 (m, 2 H), 1,27 (s, 5 H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(3-фторпиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	177	5, 26	424	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,74 (br s, 1 H), 8,33 – 8,48 (m, 2 H), 7,49 – 7,79 (m, 4 H), 4,27 (br d, J = 12,91 Гц, 2 H), 2,97 (br t, J = 12,91 Гц, 2 H), 2,08 – 2,24 (m, 3 H), 1,50 – 1,65 (m, 2 H), 1,33 (s, 1 H), 1,27 (s, 6 H)
	4-(3,3-дифтор-2-((3-фторфенил)сульфонил)бутан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	178	5, 26	457	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 10,41 (br. s., 1H), 9,56 (s, 1H), 8,74-8,82 (m, 1H), 8,60-8,72 (m, 1H), 7,61-7,95 (m, 3H), 7,52 (t, J=9,20 Гц, 1H), 4,36-4,53 (m, 2H), 2,87-3,05 (m, 2H), 2,27-2,41 (m, 1H), 2,06-2,19 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
	4-(2-((4-цианофенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(1,2,4-тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	179	3, 26	420,1	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,05 – 7,9 (m, 4H), 4,25 – 4,21

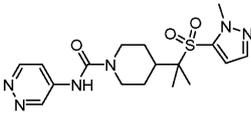
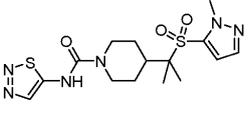
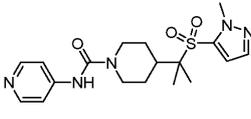
	(1,2,3- тиадиазол- 5- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				(m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 3H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((4- цианофенил )сульфонил )пропан-2- ил)-N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	180	3, 26	414,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 4H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 3H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,26 (s, 6H)
	N- (пиридазин -4-ил)-4- (2-((4- (трифторме тил) фенил) сульфонил) пропан-2- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	181	4, 26	457,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,28 - 9,27 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 4H), 7,76 - 7,74 (m, 1H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 1,19 (s, 6H)
	N-(1,2,3- тиадиазол- 5-ил)-4- (2-((4- (трифторме	182	4, 26	463	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,9 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m,

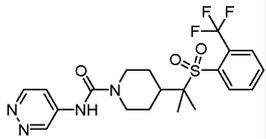
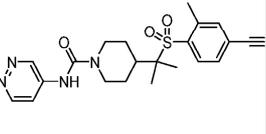
	тил) фенил) сульфонил) пропан-2- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				4H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 1,18 (6H)
	4-(2-((1- этил-1H- пиразол-5- ил) сульфон ил) пропан- 2-ил)-N- (1,2,3- тиадиазол- 5- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	183	4, 26	412,9	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 10,8 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 6,94 - 6,93 (m, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 2H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,41 - 1,33 (m, 5H), 1,20 (6H)
	4-(2-((1- этил-1H- пиразол-5- ил) сульфон ил) пропан- 2-ил)-N- (пиридин- 4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	184	4, 26	406	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,92 (m, 1H), 8,30 - 8,29 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 2H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (m, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 5H), 1,18 (s, 6H)

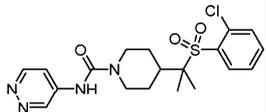
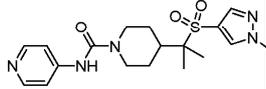
	<p>4-(2-((1-этил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	185	4, 26	407	<p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm  9,27 (s, 1H),  9,17 (s, 1H),  8,88 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 2H),  6,93 - 6,92 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 2H),  2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,94 - 1,90 (m, 2H),  1,41 - 1,35 (m, 5H), 1,21 (s, 6H)</p>
	<p>4-(2-((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	186	23, 26	406,1	<p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm  8,87 (s, 1H),  8,25 - 8,23 (m, 2H), 7,43 - 7,41 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 2H),  3,94 (s, 3H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,84 (m, 2H),  1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)</p>
	<p>4-(2-((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	187	23, 26	407,1	<p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm  9,23 - 9,22 (m, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,83 - 8,81 (m, 1H), 7,72 -</p>

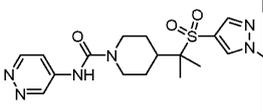
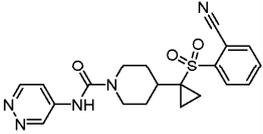
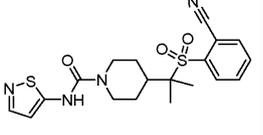
	ил) пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил) пиперидин-1-карбоксамид				7,69 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,17 (s, 6H)
	4-(2-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(1,2,3-триадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	188	23, 26	413	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 10,8 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,16 (s, 6H)
	4-(2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)сульфони)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	189	4, 26	429,1	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,27 (s, 1H) 9,16 - 9,14 (m, 2H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,31 - 8,30 (M, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,86 - 2,78

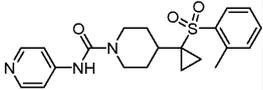
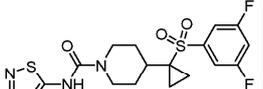
					(m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 3H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	4-(2-((2-метоксипиридин-3-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	190	4, 26	420	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 8,48 - 8,46 (m, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 4,30 - 4,26 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 3H), 1,53 - 1,42 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)
	4-(2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-илсульфони)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	191	4, 26	429,1	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,16 (br s, 1H), 8,91 - 8,85 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,24 - 8,23 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 7,05 - 7,04 (m, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 3H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), .24 (s, 6H)

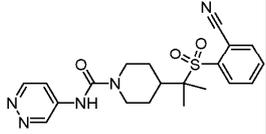
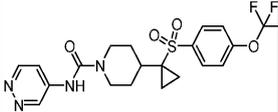
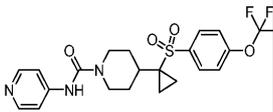
	<p>4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	192	4, 26	393,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 - 8,85 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 6,96 - 6,95 (m, 1H), 4,24 - 4,19 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,95 - 1,91 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)</p>
	<p>4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	193	4, 26	399	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  10,9 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,43 - 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)</p>
	<p>4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	194	4, 26	392	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  8,91 (s, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 2H), 7,72 - 7,71 (m, 1H), 7,47 - 7,45 (m, 2H), 6,95 (s, 1H),</p>

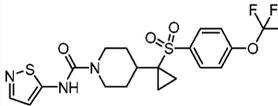
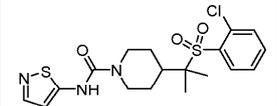
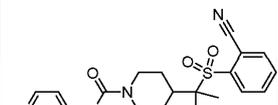
	ил) пиперидин-1-карбоксамида				4,23 - 4,18 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)
	N-(пиридазин-4-ил)-4-(2-(2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамида	195	4, 26	457,1	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,85 - 8,83 (m, 1H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 3H), 4,30 - 4,26 (m, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-(4-циано-2-метилфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамида	196	4, 26	428	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 9,56 (d, J=2,35 Гц, 1H), 8,77 (d, J=7,04 Гц, 1H), 8,65 (dd, J=2,54, 6,85 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,22 Гц, 1H), 7,63-7,75 (m, 2H), 7,19-7,27 (m, 1H), 6,77-6,87 (m, 1H), 4,37-4,54 (m, 2H), 3,07-3,24

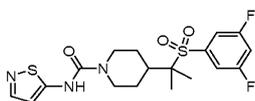
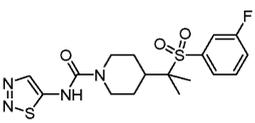
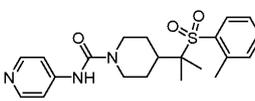
					(m, 1H), 2,86-3,09 (m, 3H), 2,48-2,62 (m, 1H), 2,06-2,20 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,43-1,63 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,43 Гц, 3H), 1,15 (d, J=7,04 Гц, 3H)
	4-(2-((2-хлорфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	197	4, 26	423	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 9,20 - 9,19 (m, 1H), 8,83 - 8,81 (m, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 3H), 4,27 - 4,23 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 2,08 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,20 (s, 6H)
	4-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	198	4, 26	392,1	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 8,43 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,75 (s, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,12 - 2,05 (m, 3H), 1,54 - 1,41

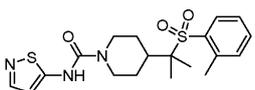
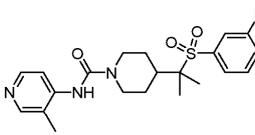
					(m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	199	4, 26	393	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,87 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,30 - 4,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 3H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)
	4-(1-((2-цианофенил)сульфонил)циклопропил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	200	3, 2	412,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9,27 (s, 1H), 9,11 - 9,09 (m, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 1,81 - 1,78 (m, 2H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 4H)
	4-(2-((2-цианофенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид	201	3, 26	419,1	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,21 - 8,18 (m, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 8,01 -

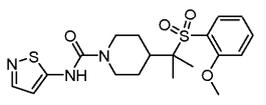
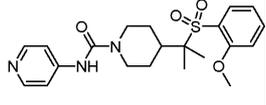
	(изотиазол -5- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				7,95 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (2H), 2,17 - 2,13 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
	N- (пиридин- 4-ил)-4- (1-(о- толилсульф онил) цикло пропил) пип еридин-1- карбоксами д	202	2	400,1	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,28 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 4H), 4,13 - 4,10 (m, 2H), 2,73 - 2,67 (m, 5H), 2,01 - 1,98 (m, 1H), 1,68 - 1,65 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 2H), 1,19 - 1,09 (4H)
	4-(1- (3,5- дифторфени л)сульфони л)циклопро пил)-N- (изотиазол -5- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	203	2	427,9	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,69 - 1,65 (m, 2H), 1,53 - 1,49 (m, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 4H)

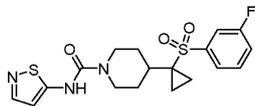
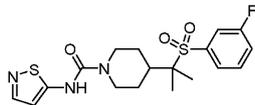
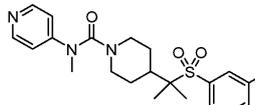
	<p>4-(2-((2- цианофенил )сульфонил )пропан-2- ил)-N- (пиридазин -4- ил)пиперид ин-1- карбоксами д</p>	204	3, 26	414,2	<p>1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,87 - 8,85 (m, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 2H), 7,99 - 7,85 (m, 3H), 4,32 - 4,28 (m, 2H), 3,08 - 2,92 (m, 2H), 2,31 - 2,15 (m, 3H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)</p>
	<p>N- (пиридазин -4-ил)-4- (1-(4- (трифторме токси)фени л)сульфони л)циклопро пил)пипери дин-1- карбоксами д</p>	205	2	471	<p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,23 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 9,09 (br s, 1H), 8,85 - 8,83 (m, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 4,20 - 4,18 (m, 2H), 3,71 - 2,58 (m, 2H), 2,10 - 2,08 (m, 1H), 1,41 - 1,37 (m, 4H), 1,11 - 1,06 (m, 4H)</p>
	<p>N- (пиридин- 4-ил)-4- (1-(4- (трифторме токси)фени л)сульфони л)циклопро пил)пипери дин-1- карбоксами</p>	206	2	470,1	<p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,28 - 8,26 (m, 2H), 8,09 - 8,06 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,44 - 7,42 (m, 2H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 2,70 - 2,66 (m, 2H),</p>

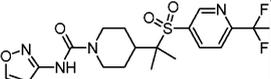
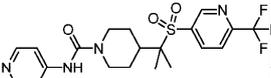
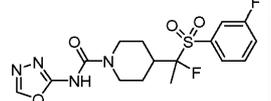
	д				2,11 - 2,06 (m, 1H), 1,43 - 1,40 (m, 4H), 1,11 - 0,98 (m, 4H)
	N-( (изотиазол-5-ил)-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксамид	207	2	476	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 10,4 (br s, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 3H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 4H), 1,14 - 1,07 (m, 4H)
	4-(2-(2-(2-хлорфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(изотиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	208	3, 26	428,1	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,21 - 8,20 (m, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,29 - 4,6=26 (m, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,17 - 2,14 (m, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 2,28 (s, 6H)
	4-(2-(2-(2-цианофенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(пиридин-	209	3, 26	413,2	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,29 - 8,28 (m, 2H), 8,21 - 8,19 (m, 1H), 8,10 -

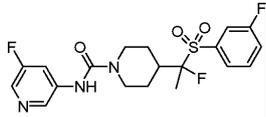
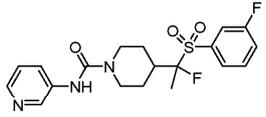
	4-ил) пиперидин-1-карбоксамид				8,08 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 2H), 7,47 - 7,46 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 2H), 2,12 - 2,10 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 2H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
	4-(2-((3,5-дифторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(изотиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	210	4, 26	430	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,55 - 7,54 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 3H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(1,2,3-триадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	211	5, 26	413	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,62-7,78 (m, 3H), 7,49-7,60 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 2H), 2,10-2,27 (m, 3H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	N-(пиридин-4-ил)-4-(2-(o-толил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид	212	4, 26	402,1	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,30 - 8,27 (m,

	толилсульфонил) пропан-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид				2H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 4H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 2,77 - 2,73 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,20 - 2,18 (m, 1H), 1,96 - 1,92 (m, 2H), 1,36 - 1,30 (m, 2H), 1,14 (s, 6H)
	N-(изотиазол-5-ил)-4-(2-(о-толилсульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид	213	4, 26	408,1	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 10,5 (s, 1H), 8,12 - 8,11 (m, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,20 - 2,17 (m, 1H), 1,98 - 1,94 (m, 2H), 1,39 - 1,35 (m, 2H), 1,15 (s, 6H)
	4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(3-метилпиридин-4-ил)пиперидин-1-	214	5, 26	420,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25 - 8,20 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 4H), 7,43 - 7,42 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 2H), 2,80 - 2,74

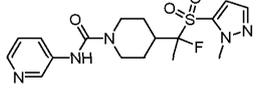
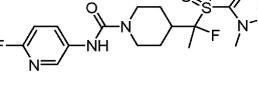
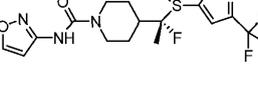
	карбоксамид				(m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,07 - 1,92 (m, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,18 (s, 6H)
	N-( изотиазол -5-ил)-4- (2-(2- метоксифен ил)сульфон ил)пропан- 2- ил)пиперид ин-1- карбоксамид	215	4, 26	424	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,85 - 6,84 (m, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,24 - 2,0 (m, 3H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-(2- метоксифен ил)сульфон ил)пропан- 2-ил)-N- (пиридин- 4- ил)пиперид ин-1- карбоксамид	216	4, 26	418,1	1H ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ ppm 8,29 - 8,27 (m, 2H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 2H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,22 - 2,09 (m, 3H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)

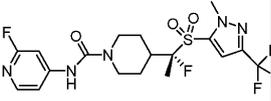
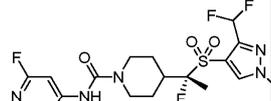
	<p>4-(1-((3-фторфенил)сульфонил)циклопропил)-N-(изотиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	217	2	410	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm        8,18 (s, 1H),        7,81 – 7,79 (m, 1H),        7,73 – 7,68 (m, 2H),        7,55 – 7,51 (m, 1H),        6,86 (s, 1H),        4,15 – 4,12 (m, 2H),        2,89 – 2,83 (m, 2H),        2,16 – 2,09 (m, 1H),        1,70 – 1,67 (m, 2H),        1,56 – 1,55 (m, 2H),        1,20 – 1,10 (m, 4H)</p>
	<p>4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-(изотиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	218	5, 26	412,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm        10,5 (s, 1H),        8,11 (s, 1H),        7,75 – 7,65 (m, 4H),        6,82 (s, 1H),        4,20 – 4,16 (m, 2H),        2,85 – 2,79 (m, 2H),        2,03 – 1,93 (m, 3H),        1,35 – 1,31 (m, 2H),        1,17 (s, 6H)</p>
	<p>4-(2-((3-фторфенил)сульфонил)пропан-2-ил)-N-метил-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	219	5, 26	420,2	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm        8,33 – 8,31 (m, 2H),        7,77 – 7,63 (m, 4H),        6,92 – 6,90 (m, 2H),        3,85 – 3,80 (m, 2H),        3,11 (s, 3H),        2,82 – 2,74 (m, 2H),        1,99 – 1,87 (m, 3H),        1,38 – 1,23 (m,</p>

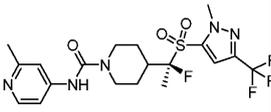
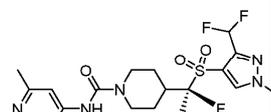
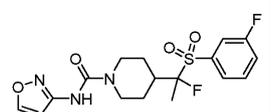
					2H), 1,16 (s, 6H)
	N-( (изоксазол -3-ил)-4- (2-((6- (трифторме тил) пириди н-3- ил) сульфон ил) пропан- 2- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	220	4, 7	447	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,70 (s, 1H), 9,18 - 9,17 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 - 8,56 (m, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	N-( (пиридазин -4-ил)-4- (2-((6- (трифторме тил) пириди н-3- ил) сульфон ил) пропан- 2- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	221	4, 7	458,1	1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,28 - 9,27 (m, 1H), 9,19 - 9,17 (m, 2H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(1-фтор- 1-((3- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (1,3,4-	222	5, 6	401	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,45-8,58 (m, 1H), 7,77 (s, 3H), 7,52-7,62 (m, 1H), 4,25-

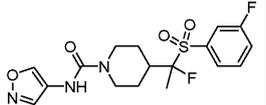
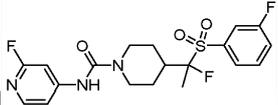
	оксадиазол -2- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				4,45 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 2H), 2,44-2,56 (m, 1H), 2,16- 2,28 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,40-1,64 (m, 5H)
	4-(1-фтор- 1-((3- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (5- фторпириди н-3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	223	5, 6	427,6	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) $\delta$ ppm 8,40 (s, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,64- 7,81 (m, 3H), 7,53-7,62 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 2,85- 2,97 (m, 2H), 2,46-2,59 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,81- 1,91 (m, 1H), 1,43-1,63 (m, 5H)
	4-(1-фтор- 1-((3- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (пиридин- 3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	224	5, 6	410,1	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) $\delta$ ppm 8,54-8,61 (m, 1H), 8,16 (d, $J=4,77$ Гц, 1H), 7,86-7,94 (m, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,52-7,63 (m, 1H), 7,30- 7,40 (m, 1H), 4,22-4,36 (m, 2H), 2,84-2,97 (m, 2H), 2,45- 2,60 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 1,81-1,92

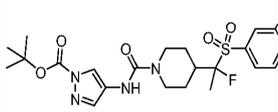
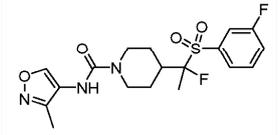


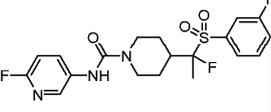
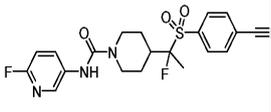
	<p>4-(1-фтор-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	227	5, 6	396,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm  9,13-9,20 (m, 1H), 8,37-8,47 (m, 2H), 7,89-7,98 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 4,26-4,41 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,90-3,04 (m, 2H), 2,53-2,67 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,45-1,70 (m, 5H)</p>
	<p>4-(1-фтор-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	228	5, 6	413,8	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm  8,15-8,20 (m, 1H), 7,92-8,00 (m, 1H), 7,60-7,71 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 4,22-4,37 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,86-2,98 (m, 2H), 2,48-2,62 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,59 (s, 5H)</p>
	<p>(S)-4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	229	18	453,8	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm  8,43 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22-4,39 (m, 2H), 4,18 (s,</p>

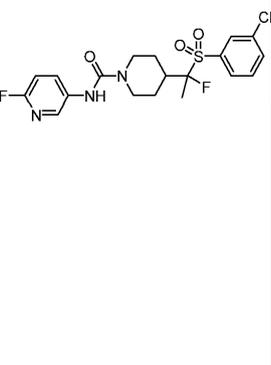
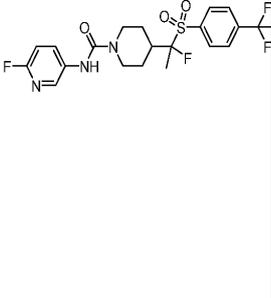
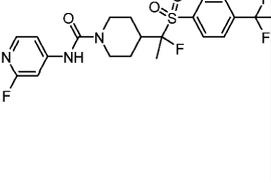
	ил) сульфон ил) этил) - N- (изоксазол -3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				3H), 2,85-3,05 (m, 2H), 2,54- 2,70 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,38- 1,73 (m, 5H)
	(S)-4-(1- фтор-1- (1-метил- 3- (трифторме тил)-1H- пирозол-5- ил) сульфон ил) этил) - N- (2- фторпириди н-4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	230	18	481,8	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 7,94 (d, J=5,87 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26- 7,30 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,23-4,43 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,88-3,04 (m, 2H), 2,55- 2,71 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,39- 1,72 (m, 5H)
	(S)-4-(1- (3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пирозол-4- ил) сульфон ил) -1- фторэтил) - N- (2- фторпириди н-4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	231	20	464	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,93 (d, J=5,75 Гц, 1H), 7,26- 7,30 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,97 (t, J=52,0 Гц, 1H), 4,17- 4,41 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,92 (br. s., 2H), 2,42-2,63 (m, 1H), 2,12- 2,29 (m, 1H), 1,79-1,92 (m,

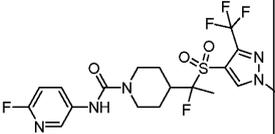
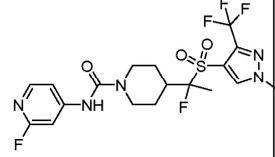
					1H), 1,37-1,68 (m, 5H)
	(R)-4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(2-метилпиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	232	18	477,8	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,31 (d, J=7,21 Гц, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 4,25-4,42 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,92-3,10 (m, 2H), 2,58-2,72 (m, 4H), 2,15-2,27 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,46-1,73 (m, 5H)
	(R)-4-(1-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(2-метилпиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	233	20	460	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,36 (s, 1H), 8,31 (d, J=7,34 Гц, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 6,80-7,12 (t, J = 52,4 Гц, 1H), 4,23-4,38 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,91-3,05 (m, 2H), 2,50-2,67 (m, 4H), 2,19-2,30 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,43-1,67 (m, 5H)
	4-(1-фтор-1-(3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-	234	6	400	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,13-7,31 (m, 3H), 7,08 (t, J

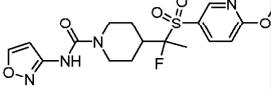
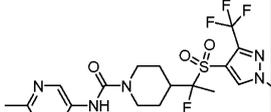
	(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида				= 8,41 Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,78 (t, J = 10,96 Гц, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,40 (t, J = 13,11 Гц, 2H), 1,91-2,13 (m, 1H), 1,73 (d, J = 13,30 Гц, 1H), 1,35 (d, J = 13,30 Гц, 1H), 0,87-1,16 (m, 3H)
	4-(1-(3-(4-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксамида	235	6	400	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,23 (t, J=12,13 Гц, 2H), 2,90 (t, J=12,91 Гц, 2H), 2,44-2,60 (m, 1H), 2,23 (d, J=12,91 Гц, 1H), 1,85 (d, J=12,91 Гц, 1H), 1,37-1,66 (m, 5H)
	4-(1-(3-(4-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(2-фторпиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамида	236	6	428	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 8,06 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 1,16, 7,89 Гц, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 7,47 (ddt, J = 0,86, 2,57, 8,25 Гц, 1H), 7,33 (d, J =

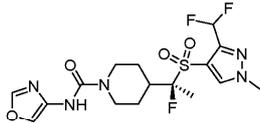
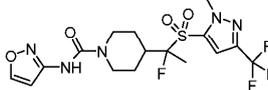
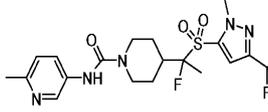
	д				15,16 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 5,62 Гц, 1H), 4,35 - 4,16 (m, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 2H), 2,60 - 2,72 (m, 1H), 2,35 (d, J = 13,33 Гц, 1H), 1,99 (d, J = 13,20 Гц, 1H), 1,62 - 1,42 (m, 5H)
	трет- бутил-4- (4-(1- фтор-1- (3- фторфенил) сульфонил) этил) пипер- идин-1- карбоксамидо)-1H- пиразол-1- карбоксилат	237	6	499,1	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 6,33 (br s, 1H), 4,29 - 4,06 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,72 - 1,40 (m, 14H)
	4-(1-(фтор- 1-(3- фторфенил) сульфонил) этил)-N-( 3- метилизокс- азол-4- ил) пиперид- ин-1- карбоксамид	238	12	414	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,70 Гц, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,94- 4,18 (m, 2H), 2,81-2,99 (m, 2H), 2,47-2,61 (m, 1H), 2,16-

					2,30 (m, 3H), 1,80-2,08 (m, 2H), 1,34-1,52 (m, 5H)
	4-(1-фтор- 1-((3- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (6- фторпириди н-3- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	239	6	428,1	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,19 (d, J=1,47 Гц, 1H), 7,95- 8,03 (m, 1H), 7,67-7,84 (m, 3H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,02 (dd, J=2,93, 8,80 Гц, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 2,87-3,00 (m, 2H), 2,48- 2,61 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,46- 1,65 (m, 5H)
	4-(1-((4- цианофенил) )сульфонил )-1- фторэтил)- N-(6- фторпириди н-3- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	240	3, 5, 9	435,1	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 8,05 (br s, 2H), 7,99 (d, J = 8,07 Гц, 2H), 7,84 (d, J = 8,19 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 8,44 Гц, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,34-1,55 (m, 5H)

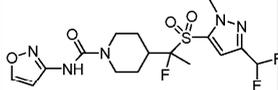
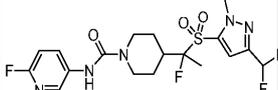
	<p>4-(1-((3- цианофенил )сульфонил )-1- фторэтил)- N-(6- фторпириди н-3- ил)пиперид ин-1- карбоксамид</p>	241	3, 5, 9	435,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,25 (s, 1H), 8,09-8,22 (m, 3H), 8,03 (d, J=7,58 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,31 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,17- 4,37 (m, 2H), 2,90-3,08 (m, 2H), 2,61-2,75 (m, 1H), 2,33 (d, J=13,08 Гц, 1H), 1,81-2,09 (m, 2H), 1,45- 1,62 (m, 5H)</p>
	<p>4-(1-фтор- 1-(4- (трифторме тил)фенил) сульфонил) этил)-N- (6- фторпириди н-3- ил)пиперид ин-1- карбоксамид</p>	242	8	478,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,97-8,08 (m, 4H), 7,81 (d, J=8,19 Гц, 2H), 6,89 (d, J=9,29 Гц, 1H), 6,77 (br. s., 1H), 4,06-4,26 (m, 2H), 2,83-2,99 (m, 2H), 2,51- 2,65 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,36- 1,53 (m, 5H)</p>
	<p>4-(1-фтор- 1-(4- (трифторме тил)фенил) сульфонил) этил)-N- (2- фторпириди</p>	243	8	478,1	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,76 (br. s., 1H), 7,90-8,04 (m, 3H), 7,80 (d, J=7,95 Гц, 2H), 7,64 (br. s., 1H), 7,58</p>

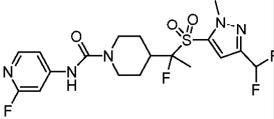
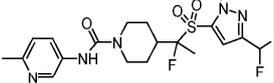
	н-4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				(br. s., 1H), 4,25-4,39 (m, 2H), 2,84-3,00 (m, 2H), 2,52- 2,66 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,36- 1,52 (m, 5H)
	4-(1-фтор- 1-((1- метил-3- (трифторме тил)-1Н- пиразол-4- ил)сульфон ил)этил)- N-(6- фторпириди н-3- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	244	16	482,1	1H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,04 (br. s., 2H), 7,88 (s, 1H), 6,88 (d, J=8,19 Гц, 1H), 6,69 (br. s., 1H), 4,00-4,28 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,79- 2,97 (m, 2H), 2,51 (d, J=10,51 Гц, 1H), 2,21 (d, J=12,96 Гц, 1H), 1,87 (d, J=11,98 Гц, 1H), 1,31-1,59 (m, 5H)
	4-(1-фтор- 1-((1- метил-3- (трифторме тил)-1Н- пиразол-4- ил)сульфон ил)этил)- N-(2- фторпириди н-4- ил)пиперид ин-1- карбоксами	245	16	482,1	1H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,44 (br. s., 1H), 7,88-8,01 (m, 2H), 7,45- 7,63 (m, 2H), 4,35 (d, J=13,08 Гц, 1H), 4,23 (d, J=12,35 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,81-2,99 (m, 2H), 2,54 (br. s., 1H), 2,20 (d, J=13,45

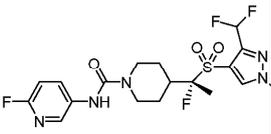
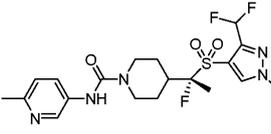
	д				Гц, 1H), 1,89 (d, J=12,35 Гц, 1H), 1,32-1,58 (m, 5H)
	4-(1-фтор- 1-(6- метокси- пир- идин-3- ил)сульфон- ил)этил)- N- (изоксазол- 3- ил)пиперид- ин-1- карбоксамид	246	9	413,1	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,68 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d, J=8,80 Гц, 1H), 4,12-4,29 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,89 (q, J=11,70 Гц, 2H), 2,46-2,61 (m, 1H), 2,26 (d, J=13,20 Гц, 1H), 1,87 (d, J=13,20 Гц, 1H), 1,29-1,54 (m, 5H)
	4-(1-фтор- 1-(1- метил-3- (трифторме- тил)-1H- пирозол-4- ил)сульфон- ил)этил)- N-(6- метилпирид- ин-3- ил)пиперид- ин-1- карбоксамид	247	16	478,1	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 9,14 (br. s., 1H), 9,05 (br. s., 1H), 8,92 (d, J=8,56 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,80 Гц, 1H), 4,30-4,47 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,75-2,94 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,46- 2,59 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 1,79-1,91

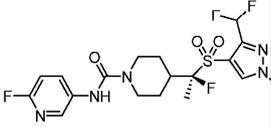
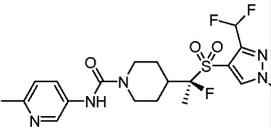
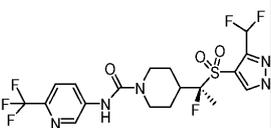
					(m, 1H), 1,29-1,57 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(оксазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	248	20	436,1	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 6,75-7,06 (m, 1H), 4,61-5,07 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,21 (d, J=12,84 Гц, 1H), 1,88 (d, J=12,35 Гц, 1H), 1,32-1,58 (m, 5H)
	4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	249	18	454	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 1,99 - 1,96 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 4H), 1,47 - 1,35 (m, 2H)
	4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид	250	18	478,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,77 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,80 -

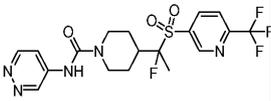
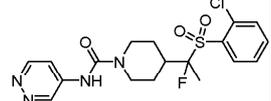


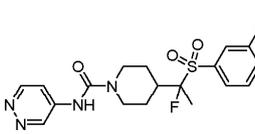
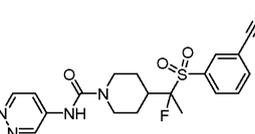
	фторпириди н-3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				4,15 (s, 3H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,52 - 2,50 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 1H), 1,62 (d, J = 23,1 Гц, 3H), 1,49 - 1,38 (m, 2H)
	4-(1-((3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пиразол-5- ил) сульфон ил)-1- фторэтил)- N- (изоксазол -3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	253	17	434	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 9,77 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (t, J = 54,1 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 2H), 2,50 - 2,47 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 1H), 1,72 - 1,69 (m, 1H), 1,58 (d, J = 23,2 Гц, 3H), 1,49 - 1,35 (m, 2H)
	4-(1-((3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пиразол-5- ил) сульфон ил)-1- фторэтил)- N-(6- фторпириди н-3- ил) пиперид	254	17	462	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,21 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 6,84 (t, J = 54,5 Гц, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,98 - 2,92 (m, 2H),

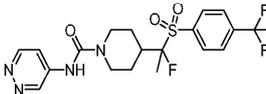
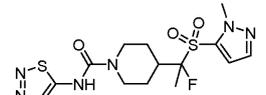
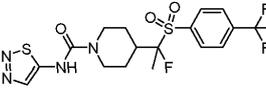
	ин-1- карбоксами д				2,63 - 2,61 (m, 1H), 2,22 - 2,18 (m, 1H), 1,92 - 1,89 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 5H)
	4-(1-((3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пиразол-5- ил)сульфон ил)-1- фторэтил)- N-(2- фторпириди н-4- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	255	17	462	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,03 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,72 (t, J = 54,3 Гц, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,53 - 2,48 (m, 1H), 2,12 - 2,09 (m, 1H), 1,84 - 1,80 (m, 1H), 1,57 - 1,42 (m, 5H)
	4-(1-((3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пиразол-5- ил)сульфон ил)-1- фторэтил)- N-(6- метилпирид ин-3- ил)пиперид ин-1- карбоксами д	256	17	458	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,85 (t, J = 54,5 Гц, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,02 - 2,96 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,23 - 2,20 (m, 1H), 1,95 - 1,92 (m, 1H), 1,69 -

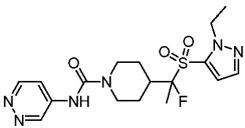
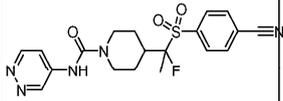
					1,51 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(difluорметил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	257	21	464	<p>1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm</p> <p>8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,11 - 6,84 (m, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 1,97 - 1,94 (1H), 1,66 - 1,63 (m, 1H), 1,47 (d, J = 23,0 Гц, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 2H)</p>
	(S)-4-(1-((3-(difluорметил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	258	21	460	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm</p> <p>9,01 (s, 1H), 8,41 - 8,39 (m, 2H), 7,82 - 7,80 (m, 2H), 6,98 (t, J = 53,1 Гц, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,57 - 2,56 (m, 1H), 1,92 - 1,89 (m, 1H), 1,65 - 1,61 (m, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 5H)</p>

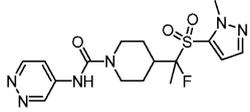
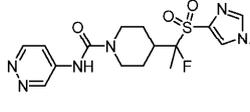
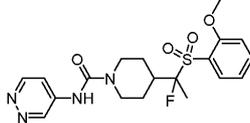
	(R)-4-(1-((3-(difторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	259	20	464,1	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,07 - 8,06 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,00 - 6,74 (m, 2H), 4,23 - 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,45 - 2,41 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 1H), 1,78 - 1,75 (m, 1H), 1,53 - 1,36 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	260	20	460	1Н ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,12 - 6,86 (m, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 1H), 2,24 - 2,20 (m, 1H), 1,90 - 1,87 (m, 1H), 1,65 - 1,46 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-	261	20	514,1	1Н ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,64 Гц, 1H), 6,87 (t, J =

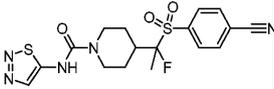
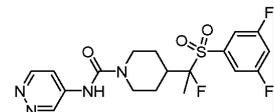
	N-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида				53,1 Гц, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,13 - 2,10 (m, 1H), 1,79 - 1,76 (m, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 5H)
	4-(1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)этил-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамида	262	5, 9	462	1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,28 - 9,20 (m, 3H), 8,88 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (d, J = 23,1 Гц, 3H), 1,54 - 1,43 (m, 2H)
	4-(1-(2-хлорфенил)сульфонил)-1-фторэтил-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамида	263	5, 9	427,2	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,92

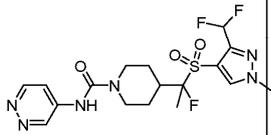
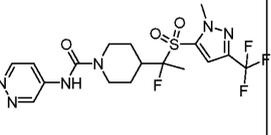
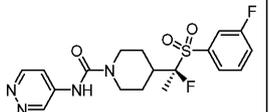
					(m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 5H)
	4-(1-(3-хлорфенил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	264	5, 9	427,2	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,27 (d, J = 2 Гц, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 4,24 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,53 (d, J = 21 Гц, 3H), 1,41 (m, 2H)
	4-(1-(3-цианофенил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	265	3, 5, 9	418	1H ЯМР (2300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,22 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 9,16 (br. s., 1H), 8,82 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,32 - 8,28 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 5H)

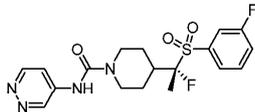
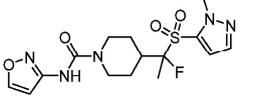
	<p>4-(1-фтор-1-(4-(трифторметил)фенил)сульфонил)этил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	266	8	461,2	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  9,28 (m, 1H),  9,19 (br s, 1H),  8,88 (m, 1H),  8,15 - 8,10 (m, 4H), 7,76 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,58 (d, J = 23,2 Гц, 3H), 1,49 (m, 2H)</p>
	<p>4-(1-фтор-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	267	5, 9	402,9	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  10,96 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (d, J = 23,2 Гц, 3H), 1,54 - 1,46 (m, 2H)</p>
	<p>4-(1-фтор-1-(4-(трифторметил)фенил)сульфонил)этил)-N-(1,2,3-тиадиазол-</p>	268	8	467,2	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  10,97 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,44 (m,</p>

	5- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				1H), 2,09 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (d, J = 22,8 Гц, 3H), 1,50 - 1,41 (m, 2H)
	4-(1-((1- этил-1H- пиразол-5- ил)сульфон ил)-1- фторэтил)- N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	269	5, 9	411	1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,27 (m, 2H), 8,89 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,10 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,63 (d, J = 23,1 Гц, 3H), 1,39 - 1,17 (m, 5H)
	4-(1-((4- цианофенил )сульфонил )-1- фторэтил)- N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	270	3, 5, 9	418	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,62 - 1,57 (m, 5H)

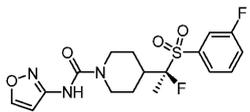
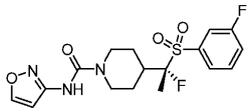
	4-(1-фтор-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	271	5, 9	396,9	1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,28 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (d, J = 23,2 Гц, 3H), 1,53 - 1,46 (m, 2H)
	4-(1-фтор-1-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил)этил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	272	16	396,9	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,88 (m, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,69 (d, J = 22,4 Гц, 3H), 1,56 - 1,48 (m, 2H)
	4-(1-фтор-1-(2-метоксифенил)сульфонил)этил)-	273	5, 9	423	1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,26 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,19 (br s, 1H), 8,85

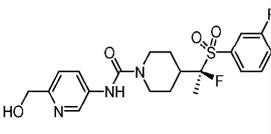
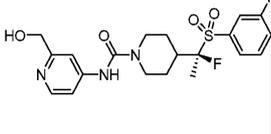
	N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид				(m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 3H), 7,34 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,49 (d, J = 23,2 Гц, 3H), 1,42 - 1,34 (m, 2H)
	4-(1-((4-цианофенил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	274	3, 5, 9	424	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,93 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,24 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (d, J = 22,8 Гц, 3H), 1,49 - 1,36 (m, 2H)
	4-(1-((3,5-дифторфенил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперид	275	6	429	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,87 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,47 (m, 2H)

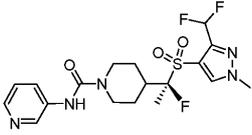
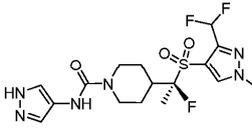
	ин-1-карбоксамид				(m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (d, J = 22,8 Гц, 3H), 1,49 - 1,40 (m, 2H)
	4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	276	20	447	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 6,97 (t, J = 53,2 Гц, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 5H)
	4-(1-фтор-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	277	18	465,4	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67 - 1,45 (m, 5H)
	(R)-4-(1-фтор-1-((3-(4-фторфенил)пиразол-5-ил)сульфонил)этил)-N-(пиридазин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	278	6	411	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2

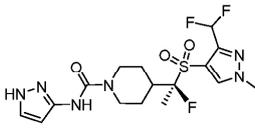
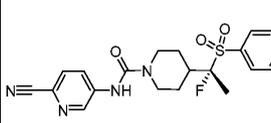
	фторфенил) сульфонил) этил)-N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				Гц, 1H), 8,86 (d, J = 6 Гц, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 5H)
	(S)-4-(1- фтор-1- (3- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (пиридазин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	279	6	411,2	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2 Гц, 1H), 8,86 (d, J = 6 Гц, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 5H)
	4-(1-фтор- 1-(1- метил-1H- пирозол-5- ил) сульфон ил) этил)- N- (изоксазол -3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	280	5, 9	386	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,45 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,95

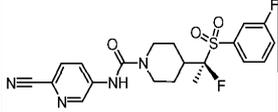
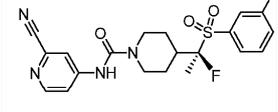
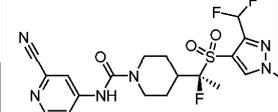


	фторэтил) - N- (изоксазол -3- ил) пиперид ин-1- карбоксамид				Гц, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,10 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,30 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,58 (d, J = 22,8 Гц, 3H), 1,47 (m, 2H)
	(R)-4-(1- фтор-1- (3- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (изоксазол -3- ил) пиперид ин-1- карбоксамид	284	6	400	1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 6,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (d, J = 22,8 Гц, 3H), 1,45 - 1,34 (m, 2H)
	(S)-4-(1- фтор-1- (3- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (изоксазол -3- ил) пиперид ин-1- карбоксамид	285	6	400	1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 6,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05

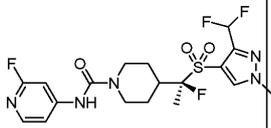
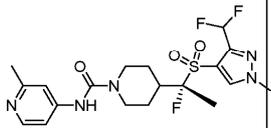
	д				(m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (d, J = 22,8 Гц, 3H), 1,45 - 1,34 (m, 2H)
	(R)-4-(1- фтор-1- (3- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (6- (гидроксим этил) пирид ин-3- ил) пиперид ин-1- карбоксамид	286	6	440	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,86 - 7,71 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (d, J = 22,8 Гц, 3H), 1,14 - 1,02 (m, 2H)
	(R)-4-(1- фтор-1- (2- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (2- (гидроксим этил) пирид ин-4- ил) пиперид ин-1- карбоксамид	287	6	440,2	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 4H), 7,56 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,39 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,57 (d, J = 23,0 Гц, 3H),

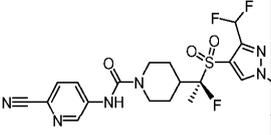
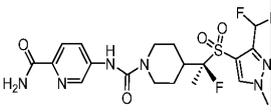
					1,47 - 1,35 (m, 2H)
	(R)-4-(1-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	288	20	446	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,92 (d, J=2,45 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8,22-8,29 (m, 1H), 7,72 (dd, J=5,32, 8,62 Гц, 1H), 6,98 (t, J=52,00 Гц, 1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 2,74-2,94 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,41 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,50 (d, J=23,00 Гц, 3H), 1,25-1,45 (m, 2H)
	(R)-4-(1-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	289	20	435	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,97 (t, J=52,00 Гц, 1H), 4,04-4,18 (m, 23H), 3,93 (s, 3H), 2,59-2,76 (m, 2H), 2,23-2,39 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,57-1,66 (m,

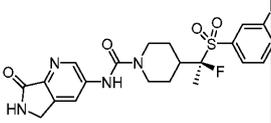
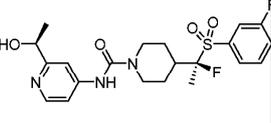
	д				1H), 1,49 (d, J=23,00 Гц, 3H), 1,18-1,39 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	290	20	435	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,97 (t, J=52,00 Гц, 1H), 4,04-4,18 (m, 23H), 3,93 (s, 3H), 2,59 2,76 (m, 2H), 2,23-2,39 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,49 (d, J=23,00 Гц, 3H), 1,18-1,39 (m, 2H)
	(S)-N-(6-цианопиридин-3-ил)-4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксамид	291	6	435	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,45 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=2,57, 8,68 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,68 Гц, 1H), 7,68-7,85 (m, 4H), 4,18-4,31 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,34-1,62 (m, 5H)

	<p>(R)-N-(6-циано- пиридин-3-ил)- 4-(1-фтор- 1-(3- фторфенил) сульфонил) этил) пипер- идин-1- карбоксамид</p>	292	6	435	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,45 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=2,57, 8,68 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,68 Гц, 1H), 7,69- 7,85 (m, 4H), 4,19-4,32 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 2H), 2,37- 2,49 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,35- 1,62 (m, 5H)</p>
	<p>(R)-N-(2- циано- пиридин-4-ил)- 4-(1-фтор- 1-(3- фторфенил) сульфонил) этил) пипер- идин-1- карбоксамид</p>	293	6	435	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,75 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,08 Гц, 1H), 7,68-7,86 (m, 5H), 4,18- 4,30 (m, 3H), 2,80-2,94 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,04- 2,14 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,34-1,62 (m, 5H)</p>
	<p>(R)-N-(2- циано- пиридин-4-ил)- 4-(1-(3- (дифтормет- ил)-1- метил-1H-</p>	294	20	435	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,37 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,75 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,20 Гц,</p>



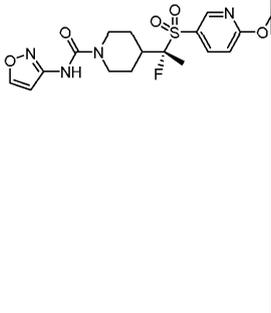
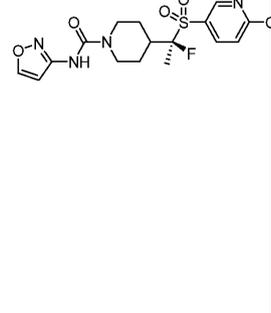
	N-(2-фторпириди-н-4-ил)пиперидин-1-карбоксами-д				3H), 2,82-3,00 (m, 2H), 2,47-2,63 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,41-1,73 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(2-фторпириди-н-4-ил)пиперидин-1-карбоксами-д	297	20	464	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,87 Гц, 1H), 7,30 (td, J=1,60, 5,84 Гц, 1H), 7,26 (d, J=1,83 Гц, 1H), 6,99 (t, J=52,00 Гц, 1H), 4,24-4,39 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,95 (dt, J=2,57, 13,08 Гц, 2H), 2,49-2,63 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,43-1,69 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пирозол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(2-метилпиридин-4-ил)пиперидин	298	21	461	1H ЯМР (400 МГц, CD3CN) δ ppm 8,63 (br. s., 1H), 8,23 (d, J=6,85 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, J=6,97 Гц, 1H), 7,02 (t, J=52,00 Гц, 1H), 4,18-4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,87-

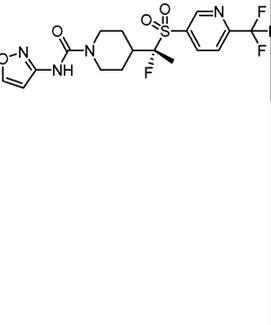
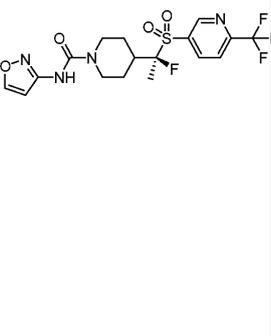
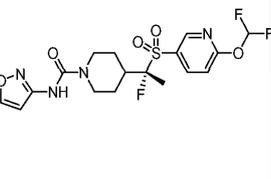
	ин-1- карбоксами д				3,04 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,46-2,58 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 1,80- 1,91 (m, 1H), 1,41-1,66 (m, 5H)
	(R)-N-(6- цианопирид ин-3-ил)- 4-(1-(3-( дифтормет ил)-1- метил-1H- пиразол-4- ил)сульфон ил)-1- фторэтил)п иперидин- 1- карбоксами д	299	20	471	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 9,03-9,09 (m, 1H), 8,71-8,77 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (dd, J=2,57, 8,68 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,68 Гц, 1H), 6,99 (t, J=52,00 Гц, 1H), 4,24-4,40 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,96 (dt, J=2,57, 13,08 Гц, 2H), 2,51-2,64 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,84- 1,95 (m, 1H), 1,44-1,68 (m, 5H)
	(R)-5-(4- 1-(3-( дифтормет ил)-1- метил-1H- пиразол-4- ил)сульфон ил)-1- фторэтил)п иперидин- 1-	300	20	489	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ppm 8,70 (t, J=1,47 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (d, J=1,47 Гц, 2H), 6,88 (t, J=52,00 Гц, 1H), 4,14-4,30 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,85

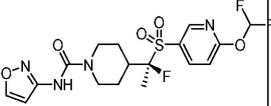
	карбоксамидо пиколин амид				(dt, J=2,38, 13,05 Гц, 2H), 2,39-2,52 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 1H), 1,33-1,57 (m, 5H)
	(R)-4-(1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(7-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	301	6	465	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,69 - 8,66 (m, 2H), 8,19 - 8,19 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 4H), 4,32 - 4,25 (m, 4H), 2,85 - 2,83 (m, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,70 - 1,166 (m, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 5H)
	4-((R)-1-фтор-1-((3-фторфенил)сульфонил)этил)-N-(2-((S)-1-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид	302	6, 29	454	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,41 - 7,40 (m, 1H), 5,27 - 5,26 (m, 1H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 1H), 2,07 -

					2,04 (m, 1H), 1,71 - 1,68 (m, 1H), 1,57 - 1,41 (m, 8H)
	4-((R)-1- фтор-1- (3- фторфенил) сульфонил) этил)-N- (2-((R)-1- гидроксиэт ил) пиридин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксамид	303	6, 29	454	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 5,27 - 5,26 (m, 1H), 4,63 - 4,61 (m, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 2H), 2,81 - 2,79 (m, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,71 - 1,68 (m, 1H), 1,52 - 1,23 (m, 8H)
	4-((S)-1- (3- (дифтормет ил)-1- метил-1H- пирасол-4- ил) сульфон ил)-1- фторэтил)- N-(2-((R)- 1- гидроксиэт ил) пиридин -4- ил) пиперид ин-1- карбоксамид	304	29	490,2	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 5,8, 2,2 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 53,1 Гц, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,27 (t, J = 14,0 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,18 (d, J = 13,4 Гц, 1H),

					1,84 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 1,65 - 1,36 (m, 8H).
	(S)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил-2,2,2-d3)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	305	20	442	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,87 (t, J = 53,1 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,77 - 1,31 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил-2,2,2-d3)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	306	20	442	1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,87 (t, J = 53,1 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,77 - 1,31 (m, 2H)

	<p>(S)-4-(1- фтор-1- (6- метокси- пир- идин-3- ил)сульфон- ил)этил)- N- (изоксазол- 3- ил)пиперид- ин-1- карбоксами- д</p>	307	9	435,0 (M+Na) +	<p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,73 (br s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,26 - 4,24 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,41 - 2,40 (m, 1H), 2,07 2,02 (m, 1H), 1,69 - 1,65 (m, 1H), 1,56 (d, J = 22,8 Гц, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 2H)</p>
	<p>(R)-4-(1- фтор-1- (6- метокси- пир- идин-3- ил)сульфон- ил)этил)- N- (изоксазол- 3- ил)пиперид- ин-1- карбоксами- д</p>	308	9	413	<p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,71 (br s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,75 - 6,74 (m, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,67 - 1,63 (m, 1H), 1,55 (d, J = 23,0 Гц, 3H), 1,44 - 1,27 (m, 2H)</p>

	<p>(S)-4-(1-фтор-1-((6-(трифторметил)пириди-н-3-ил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксами-д</p>	309	4, 6	451	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  9,73 (s, 1H),  9,24 - 9,21 (m, 1H), 8,68 - 8,59 (m, 2H), 8,26 - 8,24 (m, 1H),  6,75 (s, 1H),  4,25 - 4,22 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 1H),  2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,68 - 1,51 (m, 4H), 1,47 - 1,34 (m, 2H)</p>
	<p>(R)-4-(1-фтор-1-((6-(трифторметил)пириди-н-3-ил)сульфонил)этил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксами-д</p>	310	4, 6	451	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  9,73 (s, 1H),  9,21 (s, 1H), 8,64 - 8,59 (m, 2H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 6,75 (s, 1H),  4,25 - 4,22 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H),  1,68 - 1,51 (m, 4H), 1,47 - 1,34 (m, 2H)</p>
	<p>(S)-4-(1-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксами-д</p>	311	14	449	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  9,88 (s, 1H),  8,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 1H),  7,80 (t, J = 71,6 Гц, 1H),</p>

	(изоксазол -3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д				7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,24 - 4,22 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,49 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,67 - 1,64 (m, 1H), 1,51 (d, J = 23,0 Гц, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 2H)
	(R)-4-(1-( (6-( (дифтормет окси) пирид ин-3- ил) сульфон ил)-1- фторэтил)- N-( (изоксазол -3- ил) пиперид ин-1- карбоксами д	312	14	449	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,88 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 7,80 (t, J = 71,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,24 - 4,22 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,49 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,67 - 1,64 (m, 1H), 1,51 (d, J = 23,0 Гц, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 2H)

#### Пример А. Анализ активации миозина.

Низкомолекулярные средства оценивали в отношении их способности активировать ферментативную активность бычьего кардиального миозина с применением биохимического анализа, в котором происходит связывание высвобожденного из кардиального миозина ADP (аденозиндифосфат) с ферментативной связывающей системой, состоящей из пируваткиназы и лактатдегидрогеназы (PK/LDH), и с помощью которого можно отслеживать снижение поглощения NADH (при 340 нм) в зависимости от времени. PK превращает ADP в ATP (аденозинтрифосфат) посредством превращения PEP (фосфоенолпирувата) в пируват. Пируват затем превращается в лактат с помощью LDH посредством превращения NADH (никотинамидадениндинуклеотида) в NAD (окисленный никотинамидадениндинуклеотид). Источником кардиального миозина служило бычье сердце в виде очищенных миофибрилл. Перед тестированием низкомолекулярных средств бычьи миофибриллы оценивали в отношении их способности отвечать на кальций, а концентрацию кальция, которая достигала либо 50% ( $pCa_{50}$  или  $pCa \approx -6$ ), либо  $< 5\%$  ( $pCa=10$ ) активации системы миофибрилл, подбирали в качестве конечного условия для оценки активационной активности низкомолекулярных средств. Ферментативную активность во всех случаях измеряли в забуференном растворе, содержащем 12 мМ PIPES (пиперазин-N,N'-бис-(2-этансульфоновую кислоту), 2 мМ хлорид магния при pH 6,8 (буфер PM12). Конечными условиями в анализе были 1 мг/мл бычьих кардиальных миофибрилл, 0,4 мМ PK/LDH, 50 мкМ ATP, 0,1 мг/мл BSA (альбумин бычьей сыворотки), 10 ppm пеногасителя, 2 мМ BME, 0,5 мМ NADH, 1,5 мМ PEP при требуемых концентрациях свободного кальция, необходимых для достижения 50% или 5% активации миофибрилл.

Серии разведений соединения проводили в DMSO так, чтобы требуемая конечная концентрация со-

единения достигалась в объеме 100 мкл со стабильной концентрацией DMSO 3,3% (об./об.). Как правило, добавляли 1 мкл из серий разведений в 384-луночный планшет для получения 10 дозозависимых точек. После добавления 14 мкл раствора, содержащего бычьи кардиальные миофибриллы, РК/LDH и раствора кальция (при достижении требуемой активации), запускали ферментативную реакцию добавлением 15 мкл раствора, содержащего АТР, PEP и NADH. За ходом реакции следили с помощью планшет-ридера PerkinElmer Envision при температуре окружающей среды с использованием микропланшетов с прозрачным дном. Планшет-ридер настраивали для считывания поглощения при 340 нм в динамичном режиме в течение 15 мин. Данные регистрировали как тангенс угла наклона ответа поглощения ко времени. Тангенсы угла наклона ответа поглощения в зависимости от времени нормализовали относительно тангенсов угла наклона для планшетов, содержащих DMSO. Затем строили график данного нормализованного соотношения в зависимости от концентрации малых молекул и данные аппроксимировали с помощью четырех-параметрической аппроксимации с применением EXCEL XLfit. Концентрацию, при которой общий ответ увеличивался на двадцать или пятьдесят процентов, регистрировали как AC<sub>20</sub> или AC<sub>50</sub>. Каждое средство, не достигшее соответствующего процента активации при наивысшей тестируемой концентрации, регистрировали как AC<sub>20</sub> или AC<sub>50</sub>, превышающую наивысшую тестируемую концентрацию (т.е. AC<sub>50</sub> >50 мкМ).

Таблица 2

Активация миозина выбранными соединениями<sup>a</sup>

Соединение №	Активация миозина
1	+
2	+++
3	+++
4	++
5	++
6	++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+
11	++
12	+
13	+
13.1	++
14	+++
15	+++
16	++
17	+++

036923

18	+++
19	+
20	+++
21	+
22	+
23	++
24	++
25	++
26	++
27	+
28	++
29	+
30	++
31	++
32	+++
33	+
34	+
35	+++
36	+
37	+++
38	+
39	+
40	+++
40	+
42	+++
43	+++
44	+
45	+++
46	++
47	++
48	++
49	++
50	++

036923

51	++
52	++
53	+++
54	++
55	++
56	+++
57	++
58	+
59	++
60	++
61	++
62	+
63	++
64	++
65	++
66	++
67	++
68	+
69	++
70	++
71	++
72	+++
73	++
74	+++
75	++
76	++
77	++
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	++

036923

84	+
85	+
86	++
87	+
88	+
89	+
90	+
91	++
92	++
93	++
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	++
102	+
103	++
104	+
105	+++
106	++
107	++
108	++
109	+
110	++
111	++
112	++
113	+
114	+++
115	++
116	+++

036923

117	++
118	+++
119	++
120	++
121	+
122	+++
123	++
124	+
125	+
126	++
127	++
128	++
129	+++
130	++
131	+
132	+
133	++
134	++
135	+
136	+
137	+++
138	+
139	+
140	+++
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	++
147	+
148	+
149	++

036923

150	+
151	++
152	++
153	+
154	+
155	++
156	+
157	+++
158	+++
159	++
160	++
161	+
162	+
163	+
164	+++
165	+++
166	++
167	+++
168	+++
169	+++
170	+++
171	++
172	+
173	+
174	+++
175	+++
176	+
177	+
178	+++
179	+++
180	++
181	++
182	+++

036923

183	++
184	++
185	+
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	++
191	+++
192	+++
193	+++
194	++
195	++
196	++
197	+++
198	+
199	+
200	++
201	+
202	+++
203	+++
204	+
205	+++
206	+++
207	+++
208	++
209	++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+
215	++

036923

216	+++
217	+++
218	++
219	+
220	+
221	++
222	+
223	+
224	++
225	++
226	+
227	+
228	++
229	+
230	+
231	+
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	++
237	+
238	+
239	++
240	++
241	+
242	++
243	++
244	+
245	++
246	++
247	+
248	+

036923

249	++
250	++
251	++
252	++
253	+++
254	+
255	++
256	++
257	+
258	+
259	+++
260	++
261	+
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	++
267	+++
268	+++
269	++
270	+++
271	++
272	+
273	++
274	+++
275	+++
276	+++
277	+++
278	+++
279	+
280	+
281	++

282	++
283	++
284	+++
285	+
286	+
287	+++
288	++
289	++
290	++
291	+
292	++
293	+
294	++
295	+
296	+++
297	+++
298	+
299	+++
300	++
301	++
302	+
303	+
304	+
305	+
306	+++
307	+
308	++
309	+
310	++
311	+
312	+++

<sup>a</sup> +++ представляет значение активации миозина  $AC_{20} < 2$  мкМ;  
 ++ представляет значение активации миозина  $AC_{20}$  2 мкМ-5 мкМ;  
 + представляет значение активации миозина  $AC_{20} > 5$  мкМ.

Избирательность в отношении миофибрилл скелетных мышц кролика оценивали как описано выше, за исключением того, что источником миозина служил быстрый миозин волокон скелетных мышц кролика в форме миофибрилл. Дозозависимые ответы в отношении миофибрилл скелетных мышц кролика определяли, как описано выше.

Пример В. Анализ сократительной способности кардиомиоцитов.

Сократимость миоцитов желудочка взрослой крысы устанавливали по определению краев с помощью системы IonOptix для исследования сократимости. Аликвоты миоцитов в растворе Тироде (137 mM NaCl, 3,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1,5 mM CaCl<sub>2</sub>, 4 mM HEPES, 11 mM глюкоза) помещали в перфузионную камеру (Series 20 RC-27NE; Warner Instruments), давали прикрепиться к покровному стеклу, а затем заливали 37°C раствором Тироде. Миоциты подвергали стимуляции при 1 Гц и 10 В. Для экспериментов по сократимости применяли только миоциты с четкой исчерченностью, в состоянии покоя до стимуляции, длиной клетки 120-180 мкм, базальной фракцией укорочения равной 3-8% длины клетки и ритмом сокращения более 100 мкм в секунду. Для определения ответа на соединения миоциты сперва заливали на 60 с раствором Тироде, затем на 5 мин соединением и 140 с отмывали раствором Тироде. Данные непрерывно регистрировали с применением программного обеспечения IonOptix. Данные по сократимости анализировали с применением программного обеспечения Ionwizard (IonOptix). Для каждой клетки 10-20 скачков сокращения усредняли и сравнивали в исходных (без соединения) условиях и условиях при обработке соединением. Активность соединения измеряли по эффектам в отношении фракции укорочения (FS), при этом фракция укорочения представляет собой отношение максимальной длины клетки при со-

крашении, деленной на исходную длину клетки, нормализованную к 100% относительно необработанной клетки.

Таблица 3

Активация сокращения кардиомиоцитов выбранными соединениями<sup>a</sup>

Соединение №	Активность при 10 мкМ	Активность при 3,0 мкМ	Активность при 1,0 мкМ
5	+++		++
6	++		
7	++		++
18			+++
20		++	+
32			++
129		+++	
149		++	
246		+++	
287		++	++

<sup>a</sup> +представляет активацию фракции укорочения <20% по сравнению с исходным значением;

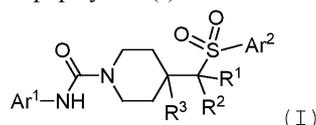
++ представляет значения активации фракции укорочения от 20 до 50% по сравнению с исходным значением;

+++ представляет значения активации фракции укорочения свыше 50% по сравнению с исходным значением.

Несмотря на то что с целью ясности понимания настоящее изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстраций и примеров, специалисту в данной области техники будет понятно, что на практике можно осуществлять определенные изменения и модификации в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждая ссылочная литература, приведенная в настоящем документе, включена посредством ссылки во всей своей полноте в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылочная литература была отдельно включена посредством ссылки. В случае конфликта между настоящим патентом и предусмотренной в настоящем документе ссылкой, настоящее изобретение будет иметь преимущество.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся формулой (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ar<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из пиридила, пиридазинила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,3-тиадиазолила, изогиазолила и тиазолила, каждый из которых является необязательно замещенным 1-3 R<sup>a</sup>;

Ar<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиразолила и пиразоло[1,5-а]пиридила, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R<sup>b</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, F, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-дейтероалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкила; или необязательно R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут быть объединены с образованием C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-карбоциклического кольца, которое необязательно замещено одним или двумя атомами F;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H, F, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-дейтероалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкила; или необязательно R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут быть объединены с образованием C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-карбоциклического кольца, которое необязательно замещено одним или двумя атомами F;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H и F;

каждый из R<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-гидроксиалкила и -CONR<sup>a1</sup>R<sup>a2</sup>, при этом каждый из R<sup>a1</sup> и R<sup>a2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, или необязательно R<sup>a1</sup> и R<sup>a2</sup>, если присоединены к атому азота, объединены с образованием 4-6-членного кольца; или необязательно два заместителя R<sup>a</sup> на смежных структурных элементах кольца объединены с образованием 5- или 6-членного кольца, имеющего 0, 1 или 2 структурных элемента кольца, выбранных из O, N и S; и

каждый из R<sup>b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-дейтероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, -COR<sup>b1</sup>, и

5- или 6-членного гетероарила, который необязательно замещен  $C_1$ - $C_4$ -алкилом, при этом каждый из  $R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо выбран из группы, состоящей из H и  $C_1$ - $C_4$ -алкила, или необязательно  $R^{b1}$  и  $R^{b2}$ , если присоединены к атому азота, объединены с образованием 4-6-членного кольца; или необязательно два заместителя  $R^b$  на смежных структурных элементах кольца объединены с образованием 5- или 6-членного кольца, имеющего 0, 1 или 2 структурных элемента кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^1$  представляет собой изоксазолил.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^2$  представляет собой пирозолил.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^1$  представляет собой изоксазолил и  $Ar^2$  представляет собой пирозолил.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^2$  необязательно замещен 1-3  $R^b$ .

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^b$  выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси и  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкокси.

7. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H, F и  $CH_3$ .

8. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H, F и  $CH_3$ .

9. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H,  $R^1$  представляет собой  $CH_3$  и  $R^2$  представляет собой F.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где атом углерода, несущий  $R^1$  и  $R^2$ , имеет стереохимическую R-конфигурацию.

11. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  и  $R^2$  не являются одинаковыми, и по меньшей мере один из  $R^1$  и  $R^2$  выбран из F и  $CH_3$ .

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где атом углерода, несущий  $R^1$  и  $R^2$ , имеет стереохимическую R-конфигурацию.

13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^1$  представляет собой 4-пиридинил и  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3  $R^b$ .

14. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой F.

15. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ .

16. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H,  $R^1$  представляет собой  $CH_3$  и  $R^2$  представляет собой F.

17. Соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемая соль, где атом углерода, несущий  $R^1$  и  $R^2$ , имеет стереохимическую R-конфигурацию.

18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^1$  представляет собой 4-пиридазинил и  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3  $R^b$ .

19. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой F.

20. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ .

21. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H,  $R^1$  представляет собой  $CH_3$  и  $R^2$  представляет собой F.

22. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где атом углерода, несущий  $R^1$  и  $R^2$ , имеет стереохимическую R-конфигурацию.

23. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^1$  выбран из группы, состоящей из 1,2,3-тиадиазол-5-ила, изотиазол-5-ила и тиазол-5-ила, каждый из которых необязательно замещен одним  $R^a$ .

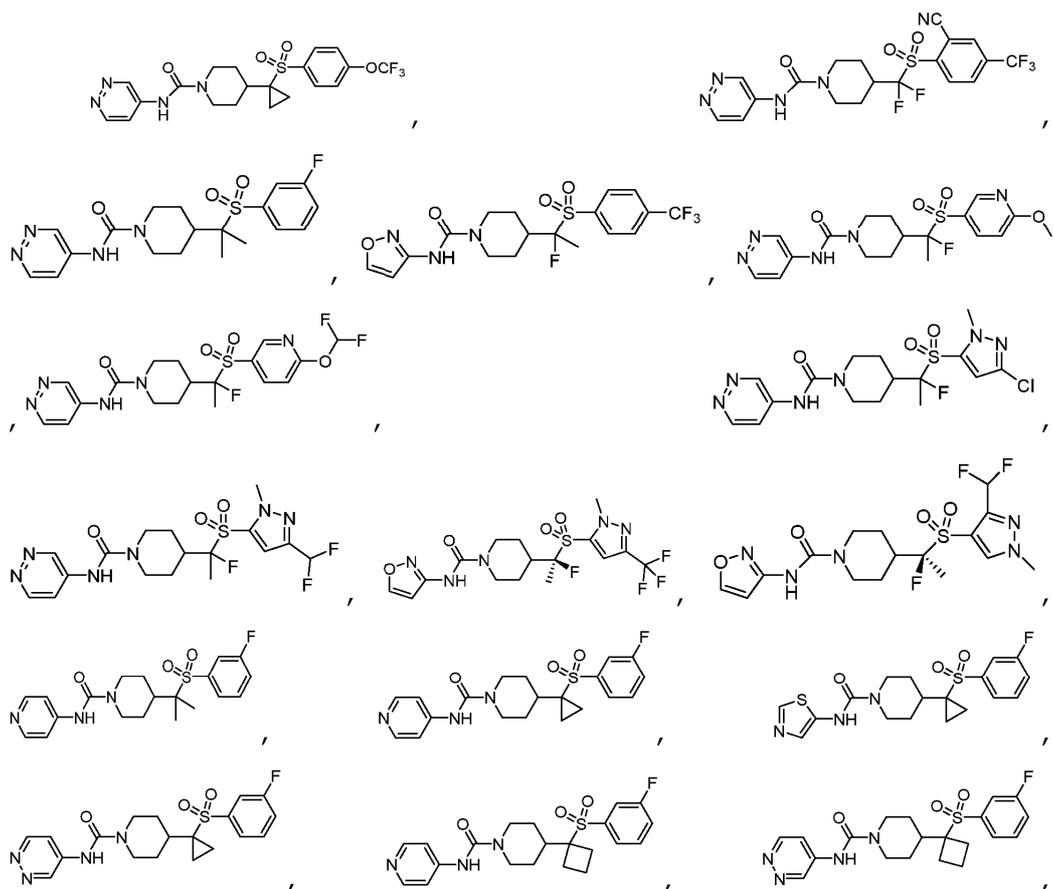
24. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой F.

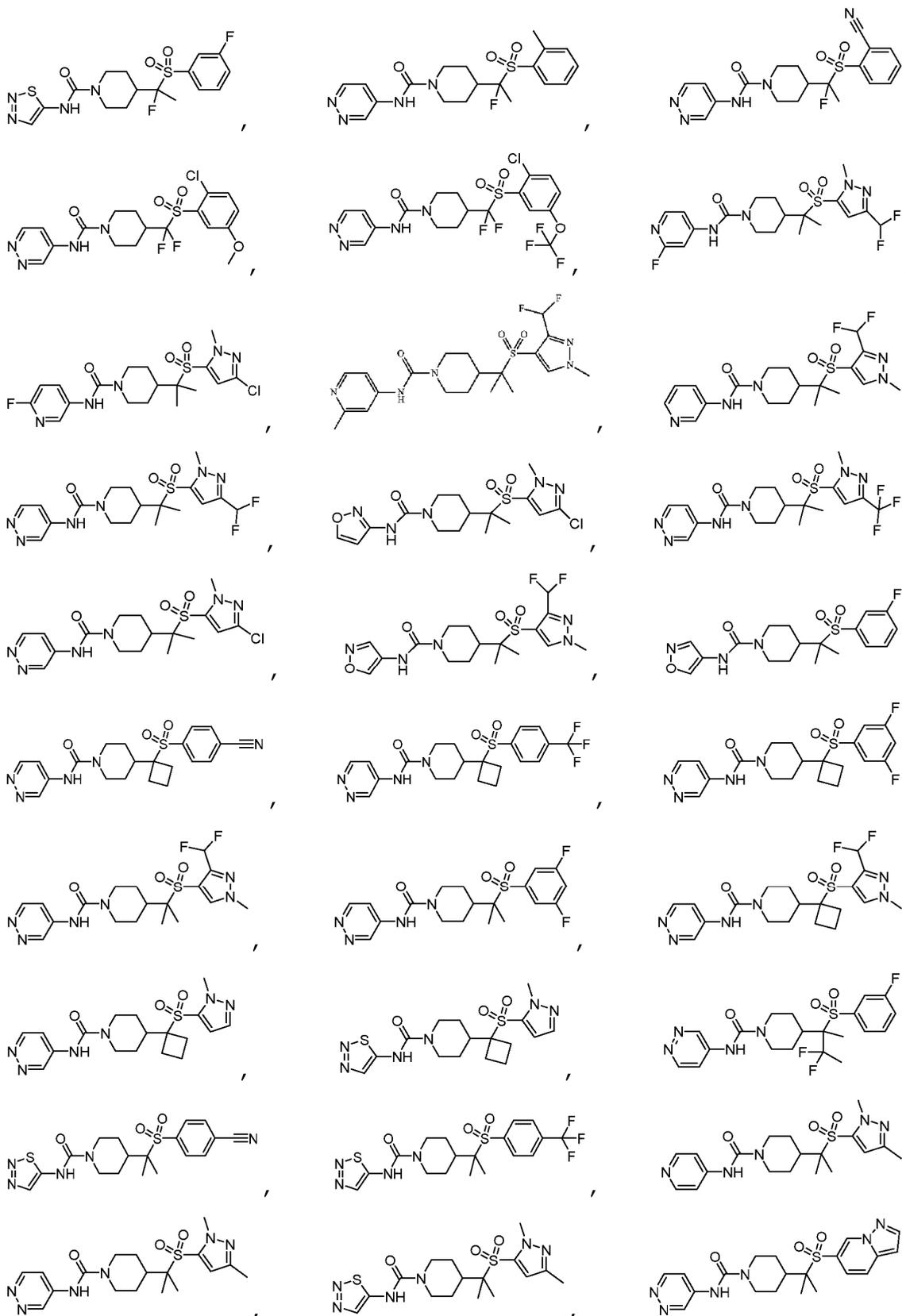
25. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H и каждый из  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ .

26. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H,  $R^1$  представляет собой  $CH_3$  и  $R^2$  представляет собой F.

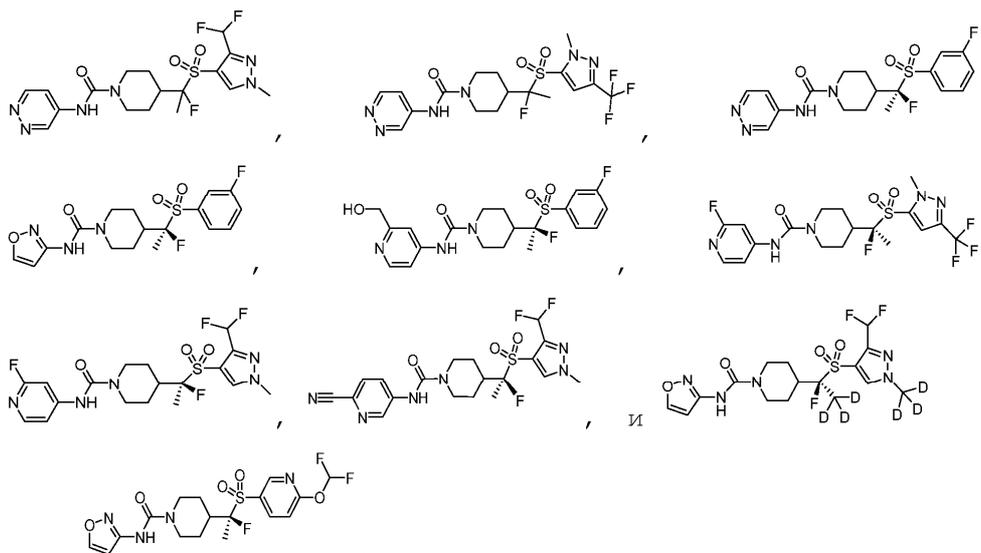
27. Соединение по п.26 или его фармацевтически приемлемая соль, где атом углерода, несущий  $R^1$  и  $R^2$ , имеет стереохимическую R-конфигурацию.

28. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранная из группы, состоящей из



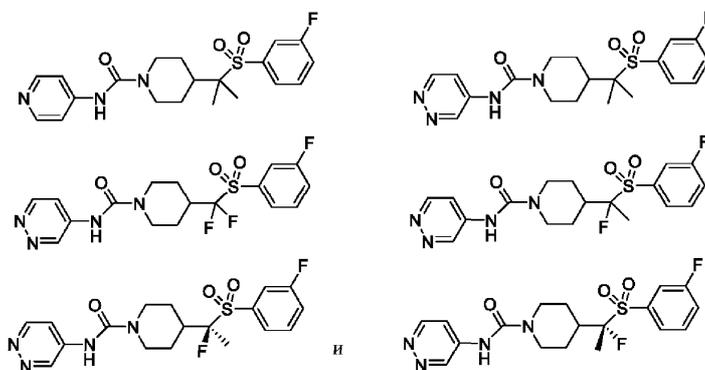






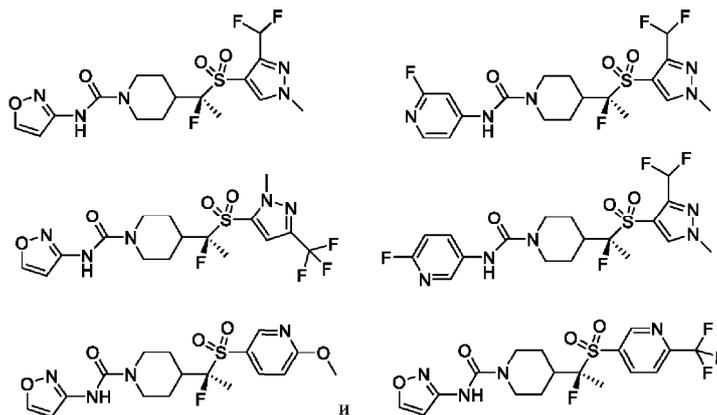
или фармацевтически приемлемой соли любого одного из указанных соединений.

29. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из



или фармацевтически приемлемой соли любого одного из указанных соединений.

30. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из

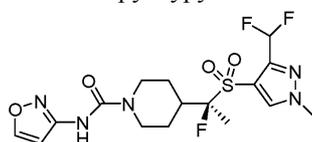


или фармацевтически приемлемой соли любого одного из указанных соединений.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-30 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

32. Способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-30.

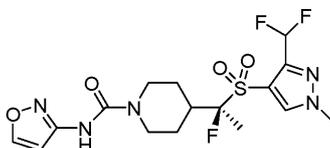
33. Способ по п.32, где соединение имеет структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Способ лечения систолической дисфункции или уменьшения систолического резерва, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-30.

35. Способ по п.34, где соединение имеет структуру

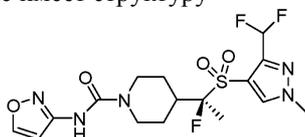


или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из систолической дисфункции, диастолической дисфункции, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), хронической сердечной недостаточности и острой сердечной недостаточности, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-30 или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Способ по п.36, где заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса HFrEF.

38. Способ по п.36, где соединение имеет структуру

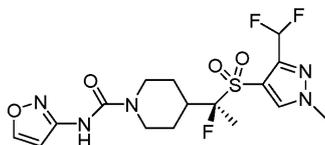


или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Способ лечения заболевания или нарушения, характеризующегося систолической дисфункцией левого желудочка или пониженной способностью переносить физическую нагрузку, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-30 или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с терапевтическими для лечения сердечной недостаточности.

40. Способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) или нарушения сердечно-сосудистой системы с патофизиологическим признаком, ассоциированным с DCM, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-30, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительно включающий введение средства, выбранного из группы, состоящей из ингибитор АСЕ, блокатора рецепторов ангиотензина (АРВ), β-блокатора, антагониста рецепторов альдостерона, ингибитора нейтральной эндопептидазы; средства с положительным инотропным действием, диуретика, вазодилатора, блокатора кальциевого канала, ингибитора фосфодиэстеразы, антагониста рецепторов эндотелина, ингибитора ренина, модулятора гладкомышечного миозина и блокатора минералкортикоидных рецепторов.

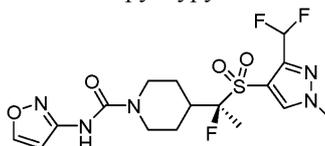
41. Способ по п.40, где соединение имеет структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

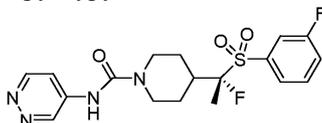
42. Способ по п.40, где указанное является бета-блокатором.

43. Способ по п.42, где соединение имеет структуру



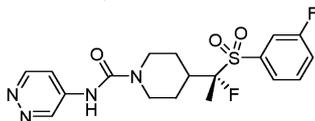
или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Соединение по п.1, имеющее структуру



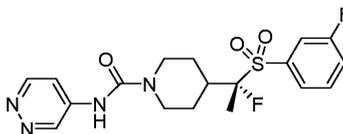
или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Фармацевтическая композиция по п.31, включающая соединение, имеющее структуру



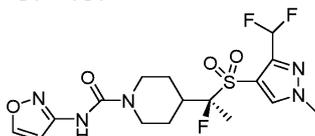
или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

46. Способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) по п.40, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру



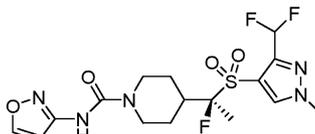
или его фармацевтически приемлемую соль.

47. Соединение по п.1, имеющее структуру



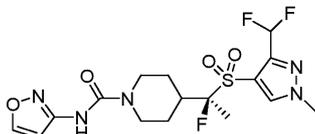
или его фармацевтически приемлемая соль.

48. Фармацевтическая композиция по п.31, включающая соединение, имеющее структуру



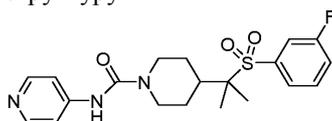
или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

49. Способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) по п.35, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру



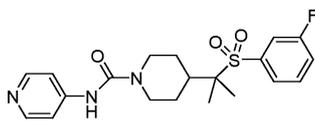
или его фармацевтически приемлемой соли.

50. Соединение по п.1, имеющее структуру



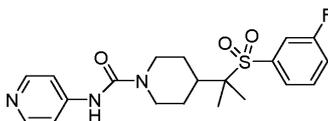
или его фармацевтически приемлемая соль.

51. Фармацевтическая композиция для активации кардиального миозина по п.29, включающая соединение, имеющее структуру



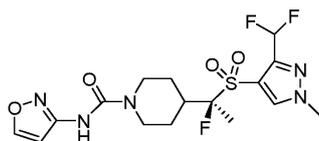
или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

52. Способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) по п.35, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру



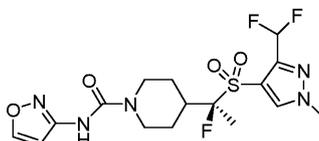
или его фармацевтически приемлемой соли.

53. Способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) по п.35, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру



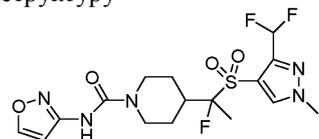
или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ лечения заболевания или расстройства по п.36, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру

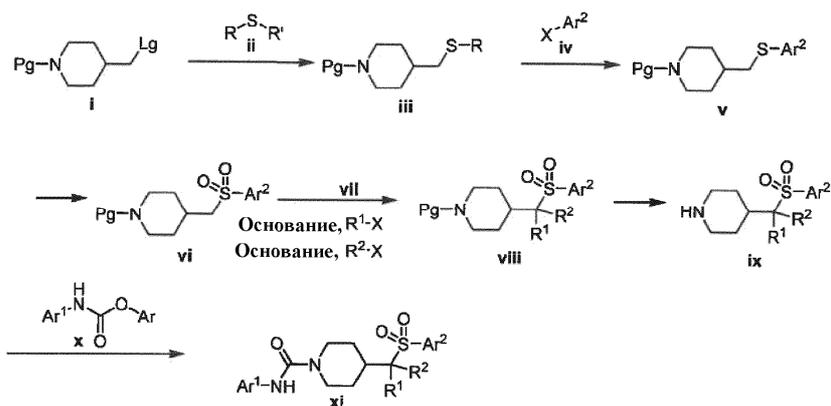


или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание или расстройство представляет собой сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса HFGrEF.

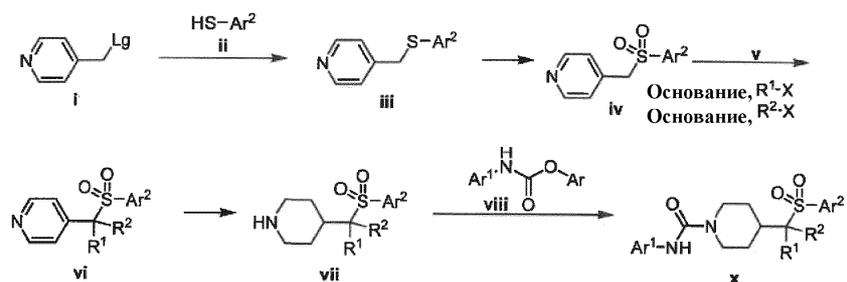
55. Соединение по п.1, имеющее структуру



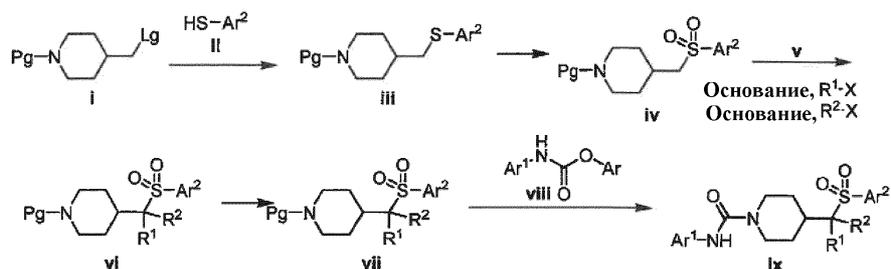
или его фармацевтически приемлемая соль.



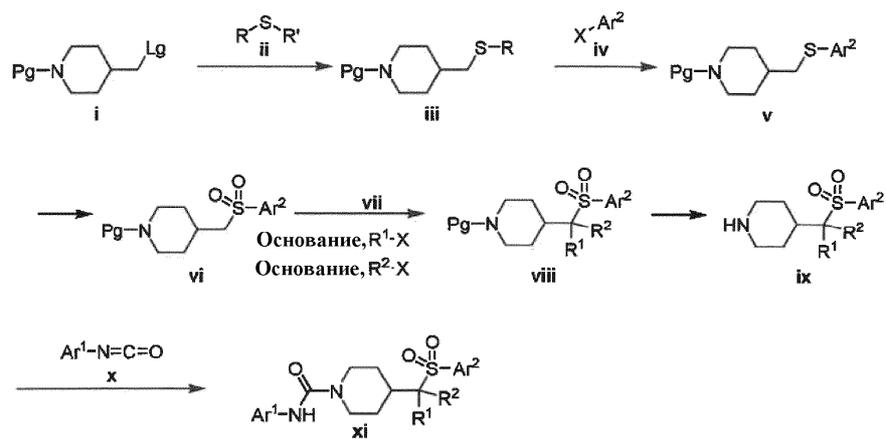
Фиг. 1А



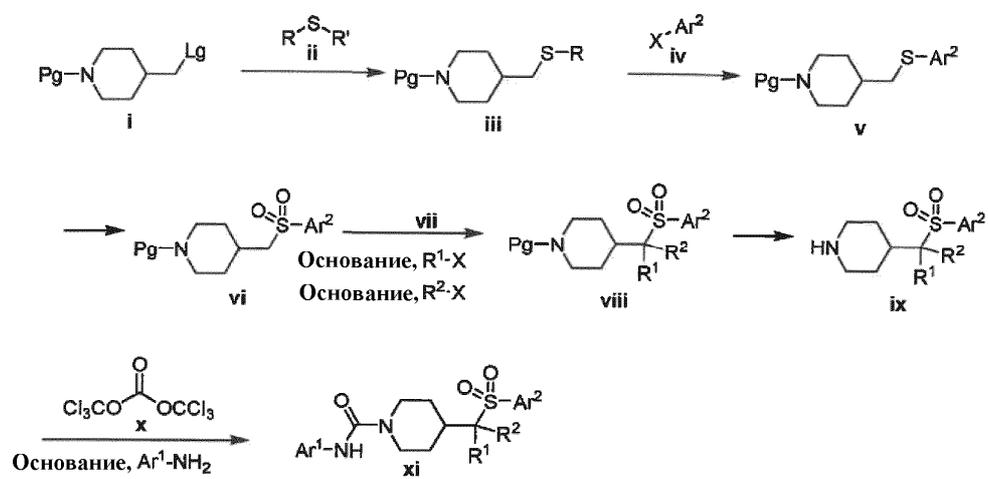
Фиг. 1В



Фиг. 1С



Фиг. 1D



Фиг. 1E

