

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038173**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

**2021.07.19**

(21) Номер заявки

**201790519**

(22) Дата подачи заявки

**2015.09.03**

(51) Int.Cl. *C07D 401/14* (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)  
*C07D 213/74* (2006.01) *C07D 213/63* (2006.01)  
*C07D 231/38* (2006.01) *A61K 31/435* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)  
*C07D 235/26* (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)  
*C07D 235/30* (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)  
*C07D 239/34* (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)  
*C07D 239/42* (2006.01) *A61P 25/30* (2006.01)  
*C07D 239/80* (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)  
*C07D 239/84* (2006.01) *C07C 233/69* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01)

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА ОРЕКСИНА-1**(31) **1415569.1**(32) **2014.09.03**(33) **GB**(43) **2017.10.31**(86) **PCT/GB2015/052546**(87) **WO 2016/034882 2016.03.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**Си4Экс ДИСКАВЕРИ ЛИМИТЕД  
(GB)**

(72) Изобретатель:

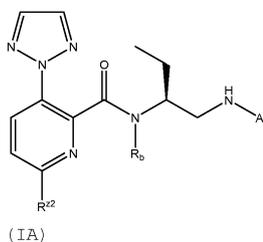
**Блейни Эмма Луиз, Мартин Барри  
Филлип, Новак Торстен, Уотсон  
Мартин Джон (GB)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(56) WO-A2-2009022311  
 WO-A1-2006110626  
 WO-A1-03051872  
 WO-A1-2008061781

(57) Изобретение относится к соединениям, которые представляют собой ингибиторы рецептора орексина-1. Соединения характеризуются структурной формулой IA, определенной в данном документе. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или расстройств, ассоциированных с активностью рецептора орексина-1



**038173**  
**B1**

**038173**  
**B1**

### Введение

Настоящее изобретение относится к терапевтическим соединениям. Более конкретно настоящее изобретение относится к соединениям, которые представляют собой ингибиторы рецептора орексина-1. Настоящее изобретение также относится к способам получения этих соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или расстройств, ассоциированных с активностью рецептора орексина-1.

### Предпосылки изобретения

Нейропептиды орексин-А (OxA) и орексин-В (OxB) (также известные как гипокретин-1 и гипокретин-2) происходят из одного и того же препропептида, который экспрессируется исключительно в гипоталамусе (1). В результате расщепления препропептида (препроорексина) образуется OxA - полипептид из 33 аминокислот, который экстенсивно посттрансляционно модифицируется (амидирование С-конца, циклизация N-конца с остатком пироглутамила). OxA имеет последовательность, на 46% идентичную последовательности OxB, который представляет собой амидированный с С-конца линейный полипептид из 28 аминокислот, который, вероятно, образует спиральную вторичную структуру (3).

Полностью функциональные зрелые пептиды-нейротрансмиттеры действуют как агонисты сопряженных с G-белком рецепторов орексина-1 (OX<sub>1</sub>) и орексина-2 (OX<sub>2</sub>), имеющих 7 трансмембранных доменов (также известных как HCRTR1 и HCRTR2), которые, подобно нейропептидам орексинам, имеют высокую гомологию последовательностей среди видов (2, 6). OX<sub>1</sub> связывает как OxA, так и OxB, хоть и с разной аффинностью (OxA характеризуется в >10 раз высшей аффинностью, чем OxB). Напротив, OX<sub>2</sub>, который имеет последовательность, на 64% идентичную последовательности OX<sub>1</sub>, связывает оба полипептида с почти аналогичной аффинностью (2). Основным опосредуемым G-белком механизмом, посредством которого действуют оба рецептора, является активация с помощью G<sub>q/11</sub> фосфолипазы C, катализирующей выделение инозитол-1,4,5-трифосфата (IP<sub>3</sub>), который, в свою очередь, воздействует на рецепторы IP<sub>3</sub> с высвобождением кальция из внутриклеточных пулов. Сообщалось также о том, что OX<sub>2</sub> модулирует уровни cAMP посредством активации G<sub>s</sub> и G<sub>i</sub>, а OX<sub>1</sub>, по-видимому, способен к передаче сигнала посредством G<sub>i/o</sub>, что также приводит к модуляции уровней cAMP (5, 8). Высокая степень сходства последовательностей пептидов и рецепторов среди видов обуславливает подобные фармакологические свойства *in vitro* (7).

Гипоталамус, в котором преимущественно экспрессируется орексин, регулирует широкий спектр физиологических и поведенческих активностей. Экспрессия орексина в этой структуре головного мозга была картирована иммуногистохимическим способом только в очень ограниченном количестве нейронов, которые расположены, главным образом, в перифорникальной (50%), боковой и дорсомедиальной областях (4). Проекционные поля этих нейронов были идентифицированы во многих участках головного мозга, в том числе коре головного мозга, таламусе, гипоталамусе, стволе головного мозга и спинном мозге, но не в мозжечке (9). Такое широкое распространение в головном мозге дает основание предположить, что лиганд/рецепторная система орексина прямо или опосредовано вовлечена в регуляцию нескольких функций головного мозга. Следует отметить, что эксперименты по нокаутированию мышей дают основание предположить, что система орексина является ключевым регулятором поведенческой активации, сна и бодрствования. Действительно, наблюдаемый фенотип у нокаутированных по орексину мышей был очень похож на фенотип нарколепсии у людей (10, 11). Нарколепсия у людей представляет собой хроническое и инвалидизирующее расстройство, характеризующееся чрезмерной сонливостью в течение дня, фрагментированным сном и катаплексией. Благодаря исследованиям на собаках была связана причина расстройства с нарушением функции гена OX<sub>2</sub> или прекращением экспрессии пептида орексина (12). Дополнительные подтверждающие доказательства того, что именно нарушение функции OX<sub>2</sub> и/или отсутствие зрелого лиганда OxB ассоциированы с нарколепсией, получили из исследований на нокаутированных мышах (17). Последующие клинические исследования, в которых сравнивали уровни OxA в цереброспинальной жидкости пациентов, страдающих нарколепсией, с уровнями у здоровых индивидуумов, подтвердили, что нарушение системы орексина демонстрирует причинно-следственную связь с проявлением нарколепсии у людей (13). Дополнительные исследования касательно человеческой нарколепсии с необычно ранним началом привели к идентификации мутации в гене орексина, что дополнительно подкрепило связь между нарколепсией и системой орексина у людей (14). Совсем недавно появились клинические данные, демонстрирующие фармакологическую значимость орексинов при расстройствах ЦНС. Следует особо отметить, что клинические испытания малых молекул, представляющих собой двойные антагонисты OX<sub>1</sub> и OX<sub>2</sub> (DORA), как, например, BELSOMRA® (суворексант), явно продемонстрировали потенциальную применимость таких средств в лечении расстройств сна (15, 16, 18). Эти данные вместе с доказательствами доклинических исследований, изложенными выше, обеспечивают явное вовлечение OX<sub>2</sub> в регуляцию сна.

Неодинаковая экспрессия OX<sub>1</sub> и OX<sub>2</sub> в головном мозге наряду с разнообразием нейробиологических эффектов, связанных с орексинами, дают веские основания предполагать, что лекарственные средства, модулирующие OX<sub>1</sub> или OX<sub>2</sub>, будут вызывать разные биологические эффекты. В связи с этим недавние сообщения, связывающие систему OX<sub>1</sub>/OxA, главным образом, с расстройствами приема пищи и поведения, имеют важное значение.

Учитывая то, что уровни mRNA препроорексина в основном обнаружены в боковой и задней областях гипоталамуса, областях головного мозга, обычно вовлеченных в регуляцию потребления пищи и энергетического баланса/веса тела, связь между системой орексина и пищевым поведением не является непредсказуемой (19). Роль системы  $OX_1/OxA$  в таких функциях была подкреплена сериями доклинических исследований. Таким образом, было показано, что интрацеребровентрикулярное (i.c.v.) введение  $OxA$  (20) вызывает желание потребления пищи, а специфических антител к орексину дозозависимо подавляет желание потребления пищи (21). В частности, последнее исследование указывает на то, что антагонисты рецепторов орексина должны оказывать благоприятный эффект на стимулированное орексином желание потребления пищи. Это предположение подтвердили путем независимых исследований *in vivo*, в которых  $OX_1$  явно идентифицировали в качестве рецептора системы орексина, доминирующего в регуляции потребления пищи и энергетического баланса. Таким образом, в экспериментах, проведенных с селективными антагонистами рецепторов  $OX_1$  и  $OX_2$ , было показано, что селективные в отношении  $OX_1$  соединения изменяют желание потребления пищи и энергетический баланс в случаях одновременного подвержения стрессу (22, 23). Преобладающий эффект  $OX_1$  в отношении регуляции пищевого поведения и энергетического баланса дополнительно подтвержден наблюдениями, которые демонстрируют, что экспрессия  $OX_1$  селективно активируется в ответ на голодание, в то время как экспрессия  $OX_2$  остается без изменений (24). Наконец, исследования с применением специфических антител к  $OX_1$  дают веские основания предполагать, что селективный антагонист  $OX_1$  должен подавлять желание потребления пищи и, таким образом, иметь потенциальную терапевтическую применимость для лечения расстройств, связанных с потреблением пищи, таких как переедание или ожирение.

Повышенные уровни  $OX_1$  также были ассоциированы с психическими состояниями, в том числе шизофренией, тревожностью и расстройствами настроения, паническими атаками, разновидностями поведения, связанными с поиском вознаграждения, и зависимостью (25, 26, 27). Исследования с применением селективных антагонистов  $OX_1$  (SB334867, SB408124) явно продемонстрировали благоприятный эффект в клинически значимой животной модели паники, указывая, таким образом, на то, что антагонисты  $OX_1$  должны обеспечить новый терапевтический подход к лечению панических расстройств (27).

Косвенные доказательства вовлеченности орексиновой системы в поведение, связанное с поиском вознаграждения, получены из исследований, которые показали, что орексинергические нейроны проецируются на участки головного мозга, ассоциированные с "системой вознаграждения", такие как прилежащее ядро и вентральная область покрышки (28). Непосредственные экспериментальные доказательства получены из исследований с использованием интрацеребровентрикулярной (icv) инфузии орексина, которая приводила к дозозависимому возобновлению влечения к кокаину. В научной работе Boutrel et al. также связаны каскады реакций в ответ на стресс с эффектом орексина в отношении зависимости и вознаграждения (29). Следует отметить, что стресс считается основным побуждающим фактором срыва у лиц, воздерживающихся от употребления наркотиков (31). Связь между стрессом, зависимостью и орексином была дополнительно подкреплена фармакологическими исследованиями на модели электрошокового раздражения лап животных. В них была продемонстрирована активация орексиновых нейронов в конкретных областях заднего и дорсомедиального ядра гипоталамуса, которые, в частности, ассоциированы со стрессом, но не в боковой области гипоталамуса, который имеет сильную связь с "системой вознаграждения" (32). Кроме того, эффект орексина в качестве медиатора индуцированного стрессом возобновления поведения, проявляющегося склонностью к употреблению наркотиков, был также показан в отношении влечения к алкоголю (30). Важно отметить, что эффекты индуцированного стрессом возобновления влечения к алкоголю и кокаину в животных моделях могут быть ослаблены с помощью селективного антагониста  $OX_1$  SB334867, что подтверждает терапевтическое применение селективных антагонистов  $OX_1$  при этих состояниях (29, 30).

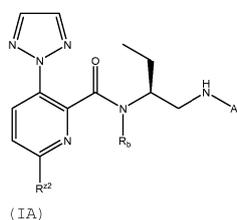
Наконец, путь орексин/ $OX_1$  был связан с самовведением никотина (33, 34) и возобновлением влечения к никотину (35, 36). Такие данные дают основание предположить, что антагонисты  $OX_1$  могут найти применение в качестве средств для лечения никотиновой зависимости.

В целом, систему орексина, в частности путь  $OX_1$ , можно считать мишенью для лечения разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости и связанных расстройств.

Следовательно, существует потребность в соединениях, способных ослаблять активность орексина-1 ( $OX_1$ ). Существует дополнительная потребность в соединениях, способных селективно модулировать функцию орексина-1 ( $OX_1$ ).

#### Краткое описание изобретения

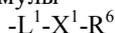
В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, которое характеризуется структурной формулой IA, показанной ниже



где

Rb представляет собой (1-4C) алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора; или (3-6C) циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора;

Ag представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий до четырех гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, где Ag необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, или группы формулы



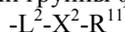
где

$L^1$  отсутствует или представляет собой линкерную группу формулы  $-[CR^7R^8]_r-$ , в которой r представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2, и каждый из  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из водорода, галогена или (1-2C) алкильной группы, которая необязательно замещена одним или несколькими атомами фтора;

$X^1$  отсутствует или выбран из -O-, -N( $R^9$ )-, -S-, -SO- или -SO<sub>2</sub>-, где  $R^9$  выбран из водорода или (1-2C) алкила; и

$R^6$  представляет собой водород, (1-4C) алкил, фенил, фенил (1-2C) алкил, (3-4C) циклоалкил, (3-4C) циклоалкил (1-2C) алкил, 3-6-членный гетероцикл, 3-6-членный гетероцикл (1-2C) алкил, где "гетероцикл" содержит до 3 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, 5-6-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарил-(1-2C)алкила, где "гетероарил" содержит до четырех гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода,

и где  $R^6$  необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, циано, нитро или группы формулы



в которой

$L^2$  отсутствует или представляет собой линкерную группу формулы  $-[CR^{12}R^{13}]_s-$ , в которой s представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2, и  $R^{12}$  и  $R^{13}$  каждый независимо выбран из водорода или (1-2C) алкильной группы;

$X^2$  отсутствует или выбран из -O-, -N( $R^{14}$ )-, -S-, -SO- или -SO<sub>2</sub>-, где  $R^{14}$  выбран из водорода или (1-2C) алкила; и

$R^{11}$  представляет собой водород или (1-4C) алкильную группу, которая необязательно замещена одним или несколькими атомами фтора; и

$R^{22}$  выбран из группы, состоящей из галогена, циано или группы формулы



в которой

$X^3$  отсутствует или выбран из -O-, -N( $R^{33}$ )-, -N( $R^{33}$ )-C(O)-, -C(O)-N( $R^{33}$ )-, -S-, -SO- или -SO<sub>2</sub>-, где  $R^{33}$  выбран из водорода или (1-2C) алкила; и

$R^{30}$  представляет собой водород или (1-4C)алкил, и где  $R^{30}$  необязательно дополнительно замещен одним или несколькими атомами фтора;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения

$R_b$  представляет собой (1-4C)алкил, необязательно замещенный фтором.

В другом более предпочтительном варианте настоящего изобретения

$R_b$  представляет собой метил, необязательно замещенный фтором;

$R^{22}$  выбран из группы, состоящей из галогена, метила, метокси, CF<sub>3</sub> или OCF<sub>3</sub>;

Ag представляет собой пиридил, пиримидинил или пиразинил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими замещающими группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, меркапто, amino, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкиламино, ди-[(1-2C)алкил]амино, (1-2C)алкилтио, (1-2C)алкилсульфинила и (1-2C)алкилсульфонила.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из любого из следующих:

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N, 5-диметил-2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -5-метил-2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N-метил- [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) - [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -4-метилпентан-2-ил) - [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -4-метилпентан-2-ил) -2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -4-метилпентан-2-ил) -N-метил- [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -4-метилпентан-2-ил) -N, 2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -N-метил- [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -N, 2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3, 3-диметилбутан-2-ил) -N-метил- [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N- (2- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -1-циклопропилэтил) -N-метил- [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) пропан-2-ил) -N-метил- [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -N-циклопропил- [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -5-хлор-N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N-метил-2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N-метил-2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) -5- (трифторметил) бензамида;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -5-фтор-N-метил-2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S) -5-бром-N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N-метил-2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N-метил-2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) -5- (трифторметокси) бензамида;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N, 6-диметил-3- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиколинамида;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N, 5-диметил-2-морфолинобензамида;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -5- (диметиламино) -N-метил-2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N-метил-2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) -5- (трифторметил) никотинамида;

(S) -5-хлор-N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -N, 2-диметил-5-фенилтиазол-4-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -N-метил-2-фенил-1Н-индол-3-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -N-метил-2- (2Н-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S) -N- (1- ((4-фторбензил) окси) -3-метилбутан-2-ил) -N-метил- [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N- (1- ((4, 6-диметилпиримидин-2-ил) окси) -3-метилбутан-2-ил) -N-метил- [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N-метил-N- (3-метил-1- (хиназолин-2-илокси) бутан-2-ил) - [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N-метил-N- (3-метил-1- ((4-фенилпиримидин-2-ил) окси) бутан-2-ил) - [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S) -N-метил-N- (3-метил-1- ((1-метил-1Н-бензо [d] имидазол-2-ил) окси) бутан-2-ил) - [1, 1'-бифенил] -2-карбоксамид;

(S)-N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)окси)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(4-фенилпиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]оксазол-2-иламино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-(1-(5-хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,5-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,1-диметил-1H-индол-3-карбоксамид;

(S)-N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметилхинолин-4-карбоксамид;

(S)-N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-(трифторметокси)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-N-(1-(6-метилпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(4-фторбензамидо)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-(4-фторбензил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(3-фенилуреидо)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-(4-хлорфенил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-(3-амино-5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N,6-диметил-N-(1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]оксазол-2-иламино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(1-(хиноксалин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S) -N-этил-6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S) -N-этил-6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S) -N-этил-6-метил-N-(1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S) -N-этил-6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S) -N-(1-циклопропил-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)этил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S) -N,6-диметил-N-(1-(хинолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S) -N-(1-(1,5-нафтиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S) -5-хлор-N-метил-N-(1-(хинолин-2-иламино)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S) -N,3-диметил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)изохинолин-1-карбоксамид;

(S) -N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)хинолин-8-карбоксамид;

(S) -6-хлор-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)хинолин-8-карбоксамид;

(S) -3-(диметиламино)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)изохинолин-1-карбоксамид;

(S) -N,6-диметил-N-(1-(метил(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S) -N-(1-(2-метоксиэтил)(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

соли (S) -N,6-диметил-3-(пиримидин-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида и муравьиной кислоты;

(S) -N-метил-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)изохинолин-1-карбоксамид;

(S) -N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,4,5-триметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S) -N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-метокси-N,4-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S) -N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(4,4,4-трифтор-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

соли (S) -N,6-диметил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида и муравьиной кислоты;

соли (S) -N,6-диметил-3-(1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида и муравьиной кислоты;

(S) -2-фтор-N-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S) -6-метокси-N-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей ингибирующим эффектом в отношении рецептора орексина-1, которая в качестве активного компонента содержит любое из указанных выше соединений настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению любого из указанных выше соединений настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность орексина-1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению указанной выше фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность орексина-1.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения применение касается лечения шизофрении, тревожных расстройств, расстройств настроения, зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ, алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости, расстройств приема пищи, расстройств сна, боли, остеопороза и нейродегенеративных расстройств.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния,

выбранного из шизофрении, тревожных расстройств, расстройств настроения, зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ, алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости, расстройств приема пищи, расстройств сна, боли, остеопороза и нейродегенеративных расстройств, при этом указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества любого из указанных выше соединений настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения зависимость от наркотических веществ выбрана из зависимости от кокаина, опиатов, марихуаны или рецептурных лекарств.

В еще одном предпочтительном варианте настоящего изобретения зависимость от наркотических веществ выбирают из зависимости от кокаина, опиатов, марихуаны или рецептурных лекарств.

### **Подробное описание изобретения**

Определения.

Если не определено иное, следующие термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие изложенные ниже значения.

Следует понимать, что ссылки на "осуществление лечения" или "лечение" включают профилактику, а также облегчение развившихся симптомов состояния. Следовательно, "осуществление лечения" или "лечение" медицинского состояния, расстройства или состояния включает (1) предупреждение или замедление возникновения клинических симптомов медицинского состояния, расстройства или состояния, развивающихся у человека, который может страдать от медицинского состояния, расстройства или состояния или быть предрасположенным к ним, но несмотря на это еще не претерпевал клинических или преклинических симптомов медицинского состояния, расстройства или состояния или они еще не проявлялись у него, (2) препятствие развития медицинского состояния, расстройства или состояния, т.е. торможение, снижение скорости или замедление развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или преклинического симптома, или (3) смягчение или ослабление проявления заболевания, т.е. приведение к ремиссии медицинского состояния, расстройства или состояния или по меньшей мере одного из их клинических или преклинических симптомов.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении млекопитающему, нуждающемуся в лечении заболевания, является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет меняться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также от возраста, веса млекопитающего, подлежащего лечению, и т.п.

В данном описании термин "алкил" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Ссылки на отдельные алкильные группы, как, например, "пропил", являются конкретными только для варианта с прямой цепью, а ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, как, например, "изопропил", являются конкретными только для варианта с разветвленной цепью. Например, "(1-6C)алкил" включает (1-4C)алкил, (1-3C)алкил, пропил, изопропил и трет-бутил. Аналогичные правила применяются и к другим радикалам, например "фенил(1-6C)алкил" включает фенил(1-4C)алкил, бензил, 1-фенилэтил и 2-фенилэтил.

Термин "(m-nC)" или "(m-nC)группа", применяемый отдельно или в качестве приставки, относится к любой группе, содержащей от m до n атомов углерода.

"Циклоалкил" означает углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, например циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или бицикло[2.2.2]октан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[1.1.1]пентан и бицикло[2.2.1]гептил.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной цепи, содержащей 1-8 атомов углерода, которая дополнительно содержит один, два или три гетероатома, находящихся в алкильной цепи, которые выбраны из группы, состоящей из N, O или S.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, брому и йоду.

Термин "галогеналкил" или "галогеналкокси" применяется в данном документе для обозначения алкильной или алкоксигруппы соответственно, в которых один или несколько атомов водорода были замещены атомами галогена (например, фтора). Примеры галогеналкильных и галогеналкоксигрупп включают фторалкильные и фторалкоксигруппы, такие как  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , или перфторалкильные/алкоксигруппы, такие как  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$  или  $-\text{OCF}_3$ .

Термин "карбоцикл", "карбоциклический" или "карбоцикл" означает неароматическую(ие) насыщенную(ые) или частично насыщенную(ые) моноциклическую(ие) или конденсированную(ые), мостиковую(ые) или спиробициклическую(ие) карбоциклическую(ие) кольцевую(ые) систему(ы). Моноциклические карбоциклические кольца содержат от приблизительно 3 до 12 (в подходящем случае от 3 до 7) атомов в кольце. Бициклические карбоциклы содержат от 7 до 17 атомов углерода в кольцах, в подходящем случае от 7 до 12 атомов углерода в кольцах. Бициклические карбоциклические кольца могут быть конденсированными, спиро- или мостиковыми кольцевыми системами.

Термин "гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероцикл" означает неароматическую(ие) насыщенную(ые) или частично насыщенную(ые) моноциклическую(ие), конденсированную(ые), мостико-

вую(ые) или спиробициклическую(ие) гетероциклическую(ие) кольцевую(ые) систему(ы). Моноциклические гетероциклические кольца содержат от приблизительно 3 до 12 (в подходящем случае от 3 до 7) атомов в кольце с 1-5 (в подходящем случае 1, 2 или 3) гетероатомами в кольце, выбранными из азота, кислорода или серы. Бициклические гетероциклы содержат в кольце от 7 до 17 атомов, являющихся членами, в подходящем случае от 7 до 12 атомов, являющихся членами. Бициклические гетероциклические кольца могут быть конденсированными, спиро- или мостиковыми кольцевыми системами. Примеры гетероциклических групп включают циклические простые эфиры, такие как оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, диоксанил, и замещенные циклические простые эфиры. Азотсодержащие гетероциклы включают, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил и т.п. Типичные серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротиенил, дигидро-1,3-дитиол, тетрагидро-2H-тиопиран и гексагидротиенил. Другие гетероциклы включают дигидрооксатиолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиоксазолил, тетрагидрооксатиазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиримидинил, диоксилинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил и октагидробензотиазолил. В серосодержащие гетероциклы также включены гетероциклы с окисленной серой, содержащие группы SO или SO<sub>2</sub>. Примеры включают сульфоксидные и сульфоновые формы тетрагидротиенила и тиоморфолинила, такие как тетрагидротиена 1,1-диоксид и тиоморфолинила 1,1-диоксид. Подходящие значения гетероциклических групп, несущих 1 или 2 оксо- (=O) или тиоксо-(=S) заместителей, представляют собой, например, 2-оксопирролидинил, 2-тиоксопирролидинил, 2-оксоимидазолидинил, 2-тиоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5-диоксоимидазолидинил или 2,6-диоксопиперидинил. Конкретные гетероциклические группы представляют собой насыщенные моноциклические 3-7-членные гетероциклы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, например азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенила 1,1-диоксид, тиоморфолинил, тиоморфолинила 1,1-диоксид, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил или гомопиперазинил. Как будет понятно специалисту в данной области, любой гетероцикл может быть связан с другой группой посредством любого подходящего атома, как, например, посредством атома углерода или азота. В подходящем случае термин "гетероциклил", "гетероциклический" или "гетероцикл" будет относиться к 4-, 5-, 6- или 7-членным моноциклическим кольцам, определенным выше.

Под "мостиковыми кольцевыми системами" подразумевают кольцевые системы, в которых два кольца имеют более двух общих атомов, см., например, *Advanced Organic Chemistry*, под авторством Jerry March, 4-е изд., Wiley Interscience, с. 131-133, 1992. Примеры мостиковых гетероциклических кольцевых систем включают азабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, азабицикло[2.2.2]октан, азабицикло[3.2.1]октан и хинуклидин.

Под "спиробициклическими кольцевыми системами" авторы настоящего изобретения подразумевают, что две кольцевые системы имеют один общий спироатом углерода, т.е. гетероциклическое кольцо связано с дополнительным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом посредством одного общего спироатома углерода. Примеры спирокольцевых систем включают 6-азаспиро[3.4]октан, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан, варианты 2-азаспиро[3.3]гептана и варианты 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана.

"Гетероциклил(m-nC)алкил" означает гетероциклическую группу, ковалентно присоединенную к (m-nC)алкиленовой группе, каждая из которых определена выше.

Термин "гетероарил" или "гетероароматический" означает ароматическое моно-, би- или полициклическое кольцо, содержащее один или несколько (например, 1-4, в частности 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Примерами гетероарильных групп являются моноциклические и бициклические группы, содержащие от пяти до двенадцати членов в кольце, и чаще от пяти до десяти членов в кольце. Гетероарильная группа может представлять собой, например, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 9- или 10-членное бициклическое кольцо, например, бициклическую структуру, образованную из конденсированных пяти- и шестичленных колец или двух конденсированных шестичленных колец. Каждое кольцо может содержать до приблизительно четырех гетероатомов, как правило, выбранных из азота, серы и кислорода. Как правило, гетероарильное кольцо будет содержать до 3 гетероатомов, чаще до 2, например один гетероатом. В одном варианте осуществления гетероарильное кольцо содержит по меньшей мере один атом азота в кольце. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или, по сути, неосновными, как в случае азота в индоле или пирроле. В целом, число основных атомов азота, находящихся в гетероарильной группе, в том числе любые заместители-аминогруппы в кольце, будет составлять менее пяти. В подходящем случае термин "гетероарил" или "гетероароматический" будет относиться к 5- или 6-членным моноциклическим гетероарильным кольцам, определенным выше.

Неограничивающие примеры гетероарила включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазенил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, индазолил, пуринил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, наф-

тиридинил, карбазолил, феназинил, бензизохинолинил, пиридопиразинил, тиено[2,3-*b*]фуранил, 2Н-фуоро[3,2-*b*]-пиранил, 5Н-пиридо[2,3-*d*]-о-оксазинил, 1Н-пиразоло[4,3-*d*]-оксазолил, 4Н-имидазо[4,5-*d*]тиазолил, пиразино[2,3-*d*]пиридазинил, имидазо[2,1-*b*]тиазолил, имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинил. "Гетероарил" также охватывает частично ароматические би- или полициклические кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо и одно другое кольцо или несколько других колец представляют собой неароматические, насыщенные или частично насыщенные кольца, при условии, что по меньшей мере одно кольцо содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Примеры частично ароматических гетероарильных групп включают, например, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, дигидробензтиенил, дигидробензфуранил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, бензо[1,3]диоксолил, 2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиенил, 4,5,6,7-тетрагидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразинил и 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил.

Неограничивающие примеры пятичленных гетероарильных групп включают без ограничения пиррольную, фуранильную, тиенильную, имидазолильную, фуразанильную, оксазолильную, оксадиазолильную, оксатриазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, изотиазолильную, пиразолильную, триазолильную и тетразолильную группы.

Неограничивающие примеры шестичленных гетероарильных групп включают без ограничения пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил и триазинил.

Бициклическая гетероарильная группа может представлять собой, например, группу, выбранную из:

- a) бензолового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома в кольце;
- b) пиридинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома в кольце;
- c) пиримидинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома в кольце;
- d) пирролового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома в кольце;
- e) пиразолового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома в кольце;
- f) пиразинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома в кольце;
- g) имидазолового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома в кольце;
- h) оксазолового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома в кольце;
- i) изоксазолового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома в кольце;
- j) тиазолового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома в кольце;
- k) изотиазолового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома в кольце;
- l) тиофенового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома в кольце;
- m) фуранового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома в кольце;
- n) циклогексильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома в кольце; и
- o) циклопентильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома в кольце.

Конкретные неограничивающие примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают без ограничения бензофуранильную, бензотиофенильную, бензимидазолильную, бензоксазолильную, бензизоксазолильную, бензотиазолильную, бензизотиазолильную, изобензофуранильную, индолильную, изоиндолильную, индолизинильную, индолинильную, изоиндолинильную, пуринильную (например, аденинильную, гуанинильную), индазолильную, бензодиоксолильную, пирролопиридиновую и пиразолопиридиновую группы.

Конкретные неограничивающие примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных шестичленных кольца, включают без ограничения хинолинильную, изохинолинильную, тиохроманильную, хроменильную, изохроменильную, хроманильную, изохроманильную, бензодиоксанильную, хинолизилильную, бензоксазинильную, бензодиазинильную, пиридопиридилильную, хиноксалинильную, хиназолинильную, циннолинильную, фталазинильную, нафтиридилильную и птеридинильную группы.

"Гетероарил(m-nC)алкил" означает гетероарильную группу, ковалентно присоединенную к (m-nC)алкиленовой группе, каждая из которых определена в данном документе. Примеры гетероаралкильных групп включают пиридин-3-илметил, 3-(бензофуран-2-ил)пропил и т.п.

Термин "арил" означает циклическое или полициклическое ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 12 атомов углерода. Термин "арил" включает как одновалентные формы, так и двухвалентные формы. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил и т.п. В данном конкретном варианте осуществления арил представляет собой фенил или нафтил, главным образом фенил.

Термин "арил(m-nC)алкил" означает арильную группу, ковалентно присоединенную к (m-nC)алкиленовой группе, каждая из которых определена в данном документе. Примеры арил(m-nC)алкильных групп включают бензил, фенилэтил и т.п.

В данном описании также употребляют несколько составных терминов для описания групп, содержащих более одной функциональной группы. Такие термины будут понятны специалисту в данной области. Например, гетероциклил(m-nC)алкил предусматривает (m-nC)алкил, замещенный гетероциклом.

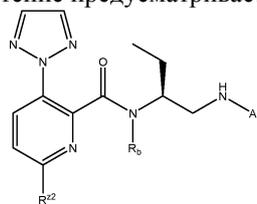
Термин "необязательно замещенный" относится либо к группам, структурам или молекулам, которые замещены, либо к группам, структурам или молекулам, которые не замещены.

В случае, если необязательные заместители выбраны из "одной или нескольких" групп, то следует понимать, что это определение включает все заместители, выбранные из одной из указанных групп, или заместители, выбранные из двух или более указанных групп.

Фраза "соединение по настоящему изобретению" означает такие соединения, которые раскрыты в данном документе как в общем плане, так и конкретным образом.

Соединения по настоящему изобретению.

В первом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы IA

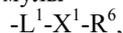


(IA)

где

R<sub>b</sub> представляет собой (1-4C)алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора; или (3-6C)циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора;

Ar представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий до четырех гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, где Ar необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, или группы формулы



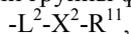
где

L<sup>1</sup> отсутствует или представляет собой линкерную группу формулы  $-[CR^7R^8]_r-$ , в которой r представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2, и каждый из R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо выбран из водорода, галогена или (1-2C)алкильной группы, которая необязательно замещена одним или несколькими атомами фтора;

X<sup>1</sup> отсутствует или выбран из -O-, -N(R<sup>9</sup>)-, -S-, -SO- или -SO<sub>2</sub>-, где R<sup>9</sup> выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

R<sup>6</sup> представляет собой водород, (1-4C) алкил, фенил, фенил (1-2C) алкил, (3-4C) циклоалкил, (3-4C) циклоалкил (1-2C) алкил, 3-6-членный гетероциклил, 3-6-членный гетероциклил- (1-2C) алкил, где "гетероциклил" содержит до 3 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, 5-6-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарил-(1-2C)алкила, где "гетероарил" содержит до четырех гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода,

и где R<sup>6</sup> необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, циано, нитро или группы формулы



в которой

L<sup>2</sup> отсутствует или представляет собой линкерную группу формулы  $-[CR^{12}R^{13}]_s-$ , в которой s представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2, и R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> каждый независимо выбран из водорода или (1-2C)алкильной группы;

X<sup>2</sup> отсутствует или выбран из -O-, -N(R<sup>14</sup>)-, -S-, -SO- или -SO<sub>2</sub>-, где R<sup>14</sup> выбран из водорода или (1-2C) алкила; и

R<sup>11</sup> представляет собой водород или (1-4C)алкильную группу, которая необязательно замещена од-

ним или несколькими атомами фтора; и

$R^{22}$  выбран из группы, состоящей из галогена, циано или группы формулы  $-X^3-R^{30}$ ,

в которой

$X^3$  отсутствует или выбран из  $-O-$ ,  $-N(R^{33})-$ ,  $-N(R^{33})-C(O)-$ ,  $-C(O)-N(R^{33})-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  или  $-SO_2-$ , где  $R^{33}$  выбран из водорода или (1-2C) алкила; и

$R^{30}$  представляет собой водород или (1-4C) алкил, и где  $R^{30}$  необязательно дополнительно замещен одним или несколькими атомами фтора;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте конкретные соединения по настоящему изобретению включают любое из следующих:

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N, 5-диметил-2- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -5-метил-2- (2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) -N-метил-[1, 1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -[1, 1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) -4-метилпентан-2-ил) -[1, 1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) -4-метилпентан-2-ил) -2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) -4-метилпентан-2-ил) -N-метил-[1, 1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) -4-метилпентан-2-ил) -N, 2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -N-метил-[1, 1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3-метилбутан-2-ил) -N, 2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамида;

(S) -N- (1- ( (5-хлорпиридин-2-ил) амино) -3, 3-диметилбутан-2-ил) -N-метил-[1, 1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(2-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропилэтил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)пропан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-5-хлор-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-фтор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-5-бром-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметокси)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,5-диметил-2-морфолинобензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-(диметиламино)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;

(S)-5-хлор-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметил-5-фенилтриазол-4-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-фенил-1H-индол-3-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((4-фторбензил)окси)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)окси)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(хиназолин-2-илокси)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(4-фенилпиримидин-2-ил)окси)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)окси)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(4-фенилпиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((6-трифторметил)пиридазин-3-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]оксазол-2-иламино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-(1-((5-хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,5-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,1-диметил-1H-индол-3-карбоксамида;

(S)-N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметилхинолин-4-карбоксамида;

(S)-N-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-(трифторметокси)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-N-(1-(6-метилпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-(6-трифторметил)пиридин-3-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(4-фторбензамино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-(4-фторбензил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(3-фенилуреидо)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-(4-хлорфенил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-(3-амино-5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N,6-диметил-N-(1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]оксазол-2-иламино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(1-(хиноксалин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N, 6-диметил-N-(3-метил-1-(5-(трифторметил) пиразин-2-ил) амино) бутан-2-ил)-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиколинамида;

(S)-N, 6-диметил-N-(3-метил-1-(хиназолин-2-иламино) бутан-2-ил)-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиколинамида;

(S)-N, 6-диметил-N-(3-метил-1-(5-(трифторметил) пиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил)-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиколинамида;

(S)-N-этил-6-метил-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил) пиразин-2-ил) амино) бутан-2-ил) пиколинамида;

(S)-N-этил-6-метил-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил) пиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил) пиколинамида;

(S)-N-этил-6-метил-N-(1-(хиназолин-2-иламино) бутан-2-ил)-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиколинамида;

(S)-N-этил-6-метил-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) пиколинамида;

(S)-N-(1-циклопропил-2-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) этил)-N, 6-диметил-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиколинамида;

(S)-N, 6-диметил-N-(1-(хинолин-2-иламино) бутан-2-ил)-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиколинамида;

(S)-N-(1-(1, 5-нафтиридин-2-ил) амино) бутан-2-ил)-N, 6-диметил-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиколинамида;

(S)-5-хлор-N-метил-N-(1-(хинолин-2-иламино) бутан-2-ил)-2-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S)-N, 3-диметил-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) изохинолин-1-карбоксамид;

(S)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) хинолин-8-карбоксамид;

(S)-6-хлор-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) хинолин-8-карбоксамид;

(S)-3-(диметиламино)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) изохинолин-1-карбоксамид;

(S)-N, 6-диметил-N-(1-(метил(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил)-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиколинамида;

(S)-N-(1-(2-метоксиэтил)(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил)-N, 6-диметил-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) пиколинамида;

соли (S)-N, 6-диметил-3-(пиримидин-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) пиколинамида и муравьиной кислоты;

(S)-N-метил-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) изохинолин-1-карбоксамид;

(S)-N-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил)-N, 4, 5-триметил-2-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S)-N-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил)-5-метокси-N, 4-диметил-2-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил) бензамида;

(S)-N, 6-диметил-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил)-N-(4, 4, 4-трифтор-1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) пиколинамида;

соли (S)-N, 6-диметил-3-(1H-1, 2, 4-триазол-1-ил)-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) пиколинамида и муравьиной кислоты;

соли (S)-N, 6-диметил-3-(1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) пиколинамида и муравьиной кислоты;

(S)-2-фтор-N-метил-6-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) бензамида;

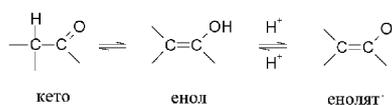
(S)-6-метокси-N-метил-3-(2H-1, 2, 3-триазол-2-ил)-N-(1-(5-(трифторметил) пиримидин-2-ил) амино) бутан-2-ил) пиколинамида или их фармацевтически приемлемой соли.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению представляет собой, например, кислотно-аддитивную соль соединения по настоящему изобретению, которая достаточно основная, например кислотно-аддитивная соль, например, с неорганической или органической кислотой, например хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной или малеиновой кислотой. Кроме того, подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению, которая достаточно кислотная, представляет собой соль щелочных металлов, например натриевую или калиевую соль, соль щелочноземельных металлов, например кальциевую или магниевую соль, аммониевую соль или соль с органическим основанием, дающим физиологически приемлемый катион, например соль с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

Соединения, которые характеризуются одной и той же молекулярной формулой, но отличаются по характеру или последовательности связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются по расположению их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереои́зомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются "диастереомерами", а стереои́зомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга, называются "энантиомерами". Если соединение имеет центр асимметрии, например, он связан с четырьмя разными группами, существует вероятность пары энантиомеров. Энантиомер можно характеризовать по абсолютной конфигурации его центра асимметрии и описывать согласно правилам последовательности R- и S- Cahn и Prelog или с помощью способа, в котором по вращению молекулами плоскости поляризованного света изомеры обозначают правовращающими или левовращающими (т.е. (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные части энантиомеров, называется "рацемической смесью".

Соединения по настоящему изобретению могут нести один или несколько центров асимметрии; следовательно, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или упоминание конкретного соединения в данном описании и формуле изобретения предназначено для включения как отдельных энантиомеров, так и их смесей, рацемических форм или подобного. Способы определения стереохимии и отделения стереоизомеров хорошо известны из уровня техники (см. обсуждение в разделе 4 "Advanced Organic Chemistry", 4-е издание J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, путем синтеза из оптически активных исходных материалов или путем разделения рацемической формы. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут иметь геометрические изомерные центры (E- и Z-изомеры).

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде ряда разных таутомерных форм, при этом ссылки на соединения по настоящему изобретению включают все такие формы. Во избежание неоднозначности толкования, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, а только одна конкретно описана или показана, все остальные все равно включены в охват соединений по настоящему изобретению. Примеры таутомерных форм включают кето-, енольные и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (проиллюстрирована ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/ацинитро



Синтез

Следует понимать, что все предложенные условия реакции в описании способов синтеза, описанных ниже, и в упоминаемых способах синтеза, которые применяли для получения исходных материалов, в том числе выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, могут быть выбраны специалистом в данной области.

Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в различных частях молекулы, должна быть совместимой с реагентами и применяемыми условиями реакции.

Необходимые исходные материалы можно получить с помощью стандартных процедур органической химии. Получение данных исходных материалов описано вместе со следующими иллюстративными вариантами способов и в прилагаемых примерах. В качестве альтернативы необходимые исходные материалы можно получить посредством процедур, аналогичных проиллюстрированным процедурам, которые находятся в пределах квалификации среднего специалиста в области органической химии.

Следует понимать, что во время синтеза соединений по настоящему изобретению с помощью способов, описанных ниже, или во время синтеза определенных исходных материалов может быть желательным защитить определенные группы заместителей для предотвращения их нежелательного реагирования. Специалисту в области химии будет понятно, когда необходима такая защита и как такие защитные группы можно вводить, а затем удалить.

Для примеров защитных групп обращайтесь к одному из многих общих текстов по этой теме, например "Protective Groups in Organic Synthesis" под ред. Theodora Green (издатель: John Wiley & Sons). Защитные группы можно удалять с помощью любого подходящего способа, описанного в литературе или известного специалисту в области химии как подходящий для удаления указанной защитной группы, при этом данные способы выбраны таким образом, чтобы удаление защитной группы вызывало минимальное влияние на группы, находящиеся в других местах в молекуле.

Таким образом, если реагенты содержат группы, например, такие как амино-, карбокси- или гидроксигруппы, то может быть желательным защитить группу в некоторых реакциях, упоминаемых в данном документе.

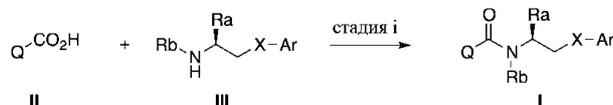
В качестве примера подходящей защитной группой для amino- или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например алканоильная группа, такая как ацетил, алкоксикарбонильная группа, например метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например бензилоксикарбонил, или ароильная группа, например бензоил. Условия снятия защиты для упомянутых выше защитных групп безусловно зависят от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильную группу, такую как алканоильную, или алкоксикарбонильную группу, или ароильную группу можно удалить посредством, например, гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы ацильную группу, такую как трет-бутоксикарбонильную группу, можно удалить, например, посредством обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная, или фосфорная кислота, или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонильную группу, можно удалить, например, посредством гидрирования с помощью катализатора, такого как палладий-на-углероде, или посредством обработки кислотой Льюиса, например  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить посредством обработки алкиламином, например диметиламинопропиламино или гидразином.

Специалисту в данной области будет понятно, что соединения по настоящему изобретению можно получать известным образом, различными способами. Соединения формулы I можно получать с помощью приведенных ниже способов, с помощью способов, приведенных в экспериментальном разделе, или с помощью аналогичных способов. Описанные пути демонстрируют лишь некоторые из способов, которые можно использовать для синтеза соединений формулы I, и специалисту в данной области будет понятно, что порядок стадий реакции не ограничен описанными стадиями. Следует понимать, что назначение нуклеофила и электрофила не ограничено описанным в данном документе и в некоторых случаях может быть необходимым поменять местами назначение. Разные подходы к стратегии химического синтеза описаны в "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", 2-е изд., S. Warren и P. Wyatt (2008).

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, где Q, X, Ar,  $R_a$  и  $R_b$  определены ранее, можно получать посредством проведения реакции соединения формулы II, где Q определен ранее в формуле I, с амином формулы III, где X, Ar,  $R_a$  и  $R_b$  определены ранее в формуле I (схема A, стадия i).

Производное карбоновой кислоты формулы II с подходящей реакционной способностью образуют, например, следующим образом: ацилгалогенид образуют посредством проведения реакции кислоты и хлорида неорганической кислоты, такого как тионилхлорид; смешанный ангидрид образуют посредством проведения реакции кислоты и хлорформиата, такого как изобутилхлорформиат; сложный эфир образуют посредством проведения реакции со спиртом в присутствии кислоты или основания; активированный сложный эфир образуют посредством проведения реакции кислоты с фенолом, таким как пентафторфенилтрифторацетат, или со спиртом, таким как N-гидроксисбензотриазол; или является продуктом реакции кислоты и средства для амидного сочетания, такого как дициклогексилкарбодимид. Если карбоновую кислоту формулы II превратили в сложный эфир, например, посредством проведения реакции ацилхлорида с органическим спиртом, таким как метанол, то его можно ввести в реакцию с амином формулы III в присутствии металлоорганического активирующего средства, например реагента Гриньяра, такого как изопропилмагнийбромид. Как правило, карбоновую кислоту формулы II и амин формулы III в подходящем растворителе, таком как DMF, в присутствии ненуклеофильного основания, такого как DIPEA, обрабатывают средством для амидного сочетания, таким как HATU.

Схема A



Соединения формулы II, где Q определен ранее в формуле I, могут быть коммерчески доступными или их можно получить с помощью методов, известных или очевидных специалистам в данной области. Соединения формулы II можно получать посредством катализируемого кислотой или основанием гидролиза сложного эфира, амида или нитрила, такого как гидролиз сложного метилового эфира с помощью гидроксида натрия; посредством катализируемого переходным металлом окисления альдегида или спирта; посредством обработки литийорганическим соединением или реактивом Гриньяра с диоксидом углерода; посредством катализируемого переходным металлом карбонилирования арилгалогенида в присутствии воды. Можно непосредственно образовывать соединение формулы I посредством катализируемого переходным металлом карбонилирования арилгалогенида в присутствии амина формулы III.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения формулы I и формулы III, где X, Ar, Q,  $R_a$  и  $R_b$  определены ранее в формуле I, можно получать посредством введения подходящей защитной группы и посредством стратегий выбора пути в общей методологии химического синтеза, описанных на схеме B, где X, Ar, Q,  $R_a$  и  $R_b$  определены ранее в формуле I, и Y представляет собой либо H; QC(O), где Q определен ранее в формуле I; либо защитную группу для аминогруппы, такую как бензил, 3,4-

диметоксибензил, *p*-метоксибензил, карбобензилокси, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил, ацетил, бензоил, *p*-метоксифенил, тозил, нозил или трифторацетил.

Соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль, где Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> определены ранее в формуле I, можно получать посредством проведения реакции амина формулы V, где R<sub>1</sub>, R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> определены ранее в формуле I, с соединением формулы ZAr, где Ar определен ранее в формуле I, и Z представляет собой заместитель, пригодный для катализируемого переходным металлом аминирования (схема B, стадия ii). Соединение формулы ZAr, где Z представляет собой галогенид, такой как бромид или хлорид, бороновую кислоту или боронатный эфир, или активированный спирт, такой как трифлат, можно превратить в соединение формулы IV посредством проведения реакции с амином формулы V в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) или Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, в присутствии основания, такого как карбонат калия или трет-бутоксид натрия, и подходящего лиганда, такого как трифенилфосфин или 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен. Как правило, реакцию проводят в толуоле при температуре возврата флегмы с применением Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> в качестве катализатора в присутствии BINAP и трет-бутоксид натрия.

В качестве альтернативы соединение формулы IV можно получать посредством проведения реакции амина формулы V с соединением формулы ZAr, где Ar определен ранее в формуле I, и Z представляет собой уходящую группу, такую как галогенид, например иодид или бромид, или активированный спирт, например тозилат или мезилат, в присутствии ненуклеофильного основания, такого как DBU, трет-бутоксид натрия, карбонат калия, третичный амин, например DIPEA, или гетероциклическое основание, например пиридин (схема B, стадия ii). Как правило, реакцию проводят с применением DIPEA в качестве основания в NMP при 130°C.

Соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль, где Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> определены ранее в формуле I, можно получать посредством проведения реакции амина формулы HNR<sub>1</sub>Ar, где R<sub>1</sub> и Ar описаны ранее в формуле I, с альдегидом формулы VI, где R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> определены ранее в формуле I (схема B, стадия iii). Соединение формулы IV можно получать посредством восстановительного аминирования соединений формулы VI с амином формулы HNR<sub>1</sub>Ar в присутствии подходящего восстанавливающего средства, такого как цианоборгидрид натрия, NaBH(OAc)<sub>3</sub> или боргидрид натрия, в полярном растворителе, таком как метанол, этанол, THF, DCE или DCM, либо по отдельности, либо в комбинации с кислотой, такой как AcOH. Как правило, реакцию проводят с применением NaBH(OAc)<sub>3</sub> в DCE при температуре окружающей среды.

Соединение формулы VII или его фармацевтически приемлемую соль, где Ar, R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> определены ранее в формуле I, можно получать посредством проведения реакции спирта формулы VIII, где R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> определены ранее в формуле I, с соединением формулы ZAr, где Ar определен ранее в формуле I, и Z представляет собой уходящую группу, такую как галогенид или активированный спирт (схема B, стадия iv). Соединение формулы ZAr, где Z представляет собой уходящую группу, такую как галогенид, например иодид или бромид, или активированный спирт, например тозилат или мезилат, можно превратить в соединение формулы VII посредством проведения реакции со спиртом формулы VIII в присутствии ненуклеофильного основания, такого как карбонат калия, гидрид натрия или диизопропиламид лития. В качестве альтернативы, если Z представляет собой спирт, то можно применять *in-situ* активацию, например, с помощью применения диэтилазидикарбоксилата и трифенилфосфина в растворителе, таком как THF. Как правило, реакцию проводят, где ZAr представляет собой арилгалогенид, с применением гидрида натрия в качестве основания и THF в качестве растворителя при температуре окружающей среды.

Амин формулы V можно получать посредством восстановительного аминирования, как ранее описано для схемы B стадии iii, между альдегидом формулы VI и амином, эквивалентным амином или подходящим образом защищенным амином, формулы H<sub>2</sub>NR<sub>1</sub> (схема B, стадия v).

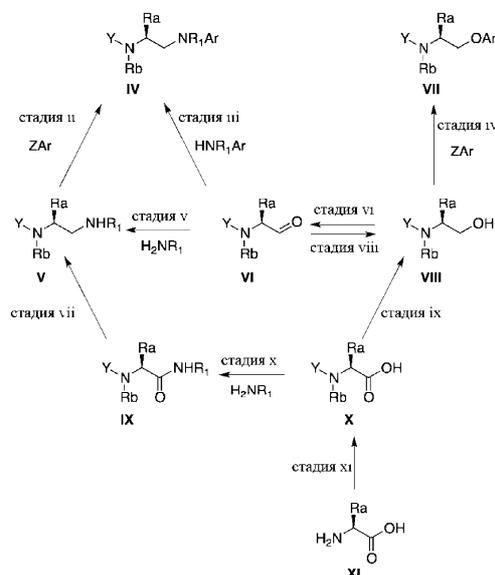
Специалисту в данной области будет понятно, что альдегиды формулы VI можно получать с помощью различных способов. Как правило, альдегиды формулы VI получают посредством окисления спирта формулы VIII в DCM с применением периодина Десса-Мартина и NaHCO<sub>3</sub> (схема B, стадия vi).

Соединения формулы V можно также получать посредством восстановления амида формулы IX с помощью гидридного реагента, такого как LiAlH<sub>4</sub>, или посредством каталитического гидрирования (схема B, стадия vii). Как правило, реакцию проводят в THF или в диэтиловом эфире с применением LiAlH<sub>4</sub> при 0°C. Специалисту в данной области будет понятно, что получение аминов формулы V не ограничено способами, описанными в данном документе, и его можно достичь известным образом, различными способами.

Специалисту в данной области будет понятно, что спирты формулы VIII, где R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> определены ранее в формуле I, можно получать множеством известных способов. Например, спирты формулы VIII можно получать посредством восстановления карбонилсодержащих соединений, таких как альдегиды формулы VI (схема B, стадия viii), карбоновых кислот или эквивалентных карбоновым кислотам соединений, таких как сложные эфиры карбоновых кислот формулы X (схема B, стадия ix), с помощью подходящего восстанавливающего средства, такого как боргидрид натрия, LiAlH<sub>4</sub>, диизобутил алюминий гидрид или LiBH<sub>4</sub>. Как правило, спирты формулы VIII получают посредством восстановления сложных

эфиров карбоновых кислот, эквивалентных карбоновым кислотам формулы X, с применением  $\text{LiBH}_4$  в THF при температуре окружающей среды. Специалисту в данной области будет понятно, что сложный эфир карбоновой кислоты, эквивалентный карбоновой кислоте формулы X, можно получать различными известными способами

Схема В



Соединения формулы X можно получать из подходящим образом защищенного/активированного производного аминокислоты формулы XI (схема В, стадия xi). Специалистам в данной области будет понятно, что превращение аминокислоты формулы XI в соединение формулы X посредством стратегии синтеза с защитой/активации может требовать нескольких стадий реакций и может быть достигнуто известным образом множеством способов. Например, соединения формулы X можно получать посредством превращения аминокислоты формулы XI в активированный амид, такой как трифторацетамид, посредством проведения реакции с ангидридом трифторуксусной кислоты с последующим депротонированием с помощью основания, такого как гидрид натрия, алкилированием с помощью алкилгалогенида формулы  $\text{R}_b\text{Z}$ , где  $\text{R}_b$  описан в формуле I, и Z представляет собой уходящую группу, такую как галогенид или активированный спирт, например метилиодид, и гидролизом с помощью подходящего основания, такого как гидроксид натрия; введения бензиловой защитной группы посредством проведения реакции аминокислоты формулы XI с альдегидом или эквивалентным альдегиду соединением, таким как бензальдегид, с последующим восстановительным аминированием с альдегидом формулы  $\text{R}_b\text{CHO}$  или эквивалентным альдегиду соединением с последующим каталитическим гидрированием с помощью катализатора на основе переходного металла, такого как палладий, в атмосфере водорода; превращением аминокислоты формулы XI в карбамат посредством проведения реакции с ангидридом кислоты или хлорангидридом кислоты, таким как ди-трет-бутилдикарбонат, с последующим восстановлением с помощью гидрида металла, такого как  $\text{LiAlH}_4$ .

Природные и неприродные аминокислоты формулы XI и их производные являются либо коммерчески доступными, либо их можно получить с помощью способов, известных специалистам в данной области. Для обзоров синтеза аминокислот см. (a) C. Najera and J.M. Sansano, Chem. Rev., 2007, 107, 4584; (b) R.M. Williams and J.A. Hendrix, Chem. Rev., 1992, 92, 889; (c) R.O. Duthaler, Tetrahedron, 1994, 50, 1539.

Фармацевтические композиции.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, таблеток для рассасывания, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или крепких настоев), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем вдухания (например, в виде тонкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного или внутримышечного введения дозы или в виде суппозитория для введения дозы ректальным путем).

Композиции по настоящему изобретению можно получить с помощью обычных процедур с приме-

нением обычных фармацевтических наполнителей, известных в данной области. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии пролиферативного заболевания означает количество, достаточное для смягчения проявлений симптомов инфекции у теплокровного животного, в частности человека, для замедления прогрессирования инфекции или для снижения риска ухудшения состояния у пациентов, имеющих симптомы инфекции.

Количество активного ингредиента, который комбинируют с одним или несколькими наполнителями с образованием единичной лекарственной формы, будет непременно меняться в зависимости от подлежащего лечению организма-носителя и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, будет, главным образом, содержать, например, от 0,5 мг до 0,5 г активного средства (более подходяще от 0,5 до 100 мг, например от 1 до 30 мг), составленного с соответствующим и пригодным количеством наполнителей, которое может меняться в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 98 вес.% всей композиции.

Размер дозы соединения формулы I для терапевтических или профилактических целей разумеется будет меняться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения согласно известным медицинским принципам.

При применении соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей его, главным образом, будут вводить с достижением суточной дозы, находящейся в диапазоне, например, от 0,1 до 75 мг/кг веса тела, при необходимости с доставкой в разделенных дозах. В целом, более низкие дозы будут вводить при использовании парентерального пути. Таким образом, например, для внутривенного или внутривнутрибрюшинного введения главным образом будут применять дозу, находящуюся в диапазоне, например, от 0,1 до 30 мг/кг веса тела. Подобным образом, для введения путем ингаляции будут применять дозу, находящуюся в диапазоне, например, от 0,05 до 25 мг/кг веса тела. Также может быть подходящим пероральное введение, в частности в форме таблеток. Как правило, единичные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 0,5 мг до 0,5 г соединения по настоящему изобретению.

Пути терапевтического использования и применения.

Соединения по настоящему изобретению являются селективными ингибиторами в отношении активности орексина-1. Следовательно, они являются потенциально пригодными терапевтическими средствами для лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность рецептора орексина-1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенным в данном документе, для применения в лечении заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 ( $OX_1$ ).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, в которые вовлечена активность орексина-1 ( $OX_1$ ), при этом указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

Конкретные примеры состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 ( $OX_1$ ), включают без ограничения любые из следующих: шизофрения и другие психические расстройства (например, психотическое расстройство, психоз или шизоаффективное расстройство), деменция и другие когнитивные расстройства, тревожные расстройства (например, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, панические расстройства, острое стрессовое расстройство, социальное тревожное расстройство, фобии, в том числе агорафобия, обсессивно-компульсивное расстройство, трихотилломания или телесное дисморфическое расстройство); расстройства настроения (например, депрессивные расстройства, большое депрессивное расстройство, биполярные расстройства, в том числе биполярное расстройство I типа и II типа, биполярная мания, биполярная депрессия); зависимость, в том числе зависимость от наркотических веществ (например, кокаина, опиатов, марихуаны или зависимость от рецептурных лекарственных средств), алкогольная зависимость, никотиновая зависимость или игровая зависимость; расстройства приема пищи (например, переедание, нервная булимия, нервная анорексия или ожирение); расстройства сна (например, нарушение фазы быстрого сна); расстройства, обычно впервые диагностируемые в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте (например, синдром дефицита внимания, расстройства аутистического спектра, синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Аспергера и расстройства социального поведения); синдром беспокойных ног; боль (например, нейропатическая боль, в том числе боль, вызванная проведением химиотерапии, или мигрень); остеопороз и нейродегенеративные расстройства (например, болезнь Паркинсона или Альцгеймера).

В частности, конкретные примеры состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 ( $OX_1$ ), включают позитивные симптомы шизофрении, шизофреноформного расстройства или шизоаффективного расстройства (например, появления галлюцинаций), когнитивные расстройства (такие как

деменция и нарушение способности к обучению), тревожные расстройства (такие как посттравматическое стрессовое расстройство или панические расстройства) или зависимость.

Конкретные примеры симптомов состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 ( $OX_1$ ), выбирают из: шизофрении и других психических расстройств (например, психотического расстройства, психоза или шизоаффективного расстройства); деменции и других когнитивных расстройств; тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, панических расстройств, острого стрессового расстройства, социального тревожного расстройства, фобий, в том числе агорафобии, обсессивно-компульсивного расстройства, трихотилломании или телесного дисморфического расстройства); расстройств настроения (например, депрессивных расстройств, большого депрессивного расстройства, биполярных расстройств, в том числе биполярного расстройства I типа и II типа, биполярной мании, биполярной депрессии); зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ (например, кокаина, опиатов, марихуаны или зависимости от рецептурных лекарственных средств), алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости; расстройств приема пищи (например, переедания, нервной булимии, нервной анорексии или ожирения); расстройств сна (например, нарушения фазы быстрого сна); расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте (например, синдрома дефицита внимания, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Аспергера и расстройств социального поведения); синдрома беспокойных ног; боли (например, нейропатической боли, в том числе боли, вызванной проведением химиотерапии, или мигрени); остеопороза и нейродегенеративных расстройств (например, болезни Паркинсона или Альцгеймера), которое предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе выше.

Такие симптомы и состояния включают без ограничения тревожность, волнение, враждебность, панику, расстройство приема пищи, симптом аффективного расстройства, симптом расстройства настроения, негативный и позитивный психотический симптом, обычно ассоциированный с психозом и нейродегенеративным расстройством.

Дополнительные конкретные примеры состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 ( $OX_1$ ), включают поведенческую активацию, расстройства приема пищи (например, переедание, ожирение), психические состояния (например, шизофрению, тревожность, расстройства настроения, разновидности поведения, связанные с поиском вознаграждения, зависимость от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панические расстройства (такие как панические атаки) и/или тревожность).

В другом аспекте конкретные примеры состояний, в которые вовлечена активность орексина-1 ( $OX_1$ ), выбирают из шизофрении и других психических расстройств (например, психотического расстройства, психоза или шизоаффективного расстройства); деменции и других когнитивных расстройств; тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, панических расстройств, острого стрессового расстройства, социального тревожного расстройства, фобий, в том числе агорафобии, обсессивно-компульсивного расстройства, трихотилломании или телесного дисморфического расстройства); расстройств настроения (например, депрессивных расстройств, большого депрессивного расстройства, биполярных расстройств, в том числе биполярного расстройства I типа и II типа, биполярной мании, биполярной депрессии); зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ (например, кокаина, опиатов, марихуаны или зависимости от рецептурных лекарственных средств), алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости; расстройств приема пищи (например, переедания, нервной булимии, нервной анорексии или ожирения); расстройств сна (например, нарушения фазы быстрого сна); расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте (например, синдрома дефицита внимания, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Аспергера и расстройств социального поведения); синдрома беспокойных ног; боли (например, нейропатической боли, в том числе боли, вызванной проведением химиотерапии, или мигрени); остеопороза и нейродегенеративных расстройств (например, болезни Паркинсона или Альцгеймера).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, определенную в данном документе, для применения в лечении поведенческой активации, расстройств приема пищи (например, переедания, ожирения), психических состояний (например, шизофрении, тревожных расстройств, расстройств настроения, разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панических расстройств (таких как панические атаки) и/или тревожных расстройств).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения шизофрении и других психических расстройств (например, психотического расстройства, психоза или шизоаффективного расстройства); деменции и других когнитивных расстройств; тревожных расстройств (например, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, панических рас-

стройств, острого стрессового расстройства, социального тревожного расстройства, фобий, в том числе агорафобии, обсессивно-компульсивного расстройства, трихотилломании или телесного дисморфического расстройства); расстройств настроения (например, депрессивных расстройств, большого депрессивного расстройства, биполярных расстройств, в том числе биполярного расстройства I типа и II типа, биполярной мании, биполярной депрессии); зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ (например, кокаина, опиатов, марихуаны или зависимости от рецептурных лекарственных средств), алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости; расстройств приема пищи (например, переедания, нервной булимии, нервной анорексии или ожирения); расстройств сна (например, нарушения фазы быстрого сна); расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенческом возрасте, детском возрасте или подростковом возрасте (например, синдрома дефицита внимания, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Аспергера и расстройств социального поведения); синдрома беспокойных ног; боли (например, нейропатической боли, в том числе боли, вызванной проведением химиотерапии, или мигрени); остеопороза и нейродегенеративных расстройств (например, болезни Паркинсона или Альцгеймера), при этом указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения поведенческой активации, расстройств приема пищи (например, переедания, ожирения), психических состояний (например, шизофрении, тревожности, расстройств настроения, разновидностей поведения, связанных с поиском вознаграждения, зависимости от алкоголя или наркотических веществ (например, никотина), панических расстройств (таких как панические атаки) и/или тревожности), при этом указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

Пути введения.

Соединения по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию, содержащую активное соединение, можно вводить субъекту с помощью любого удобного пути введения, либо в системный/периферийный кровоток, либо местно (т.е. в участок требуемого действия).

Пути введения включают без ограничения пероральный (например, путем приема внутрь); буккальный; подязычный; трансдермальный (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т.д.); чресслизистый (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т.д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); глазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, с помощью терапии посредством ингаляции или вдувания, например, посредством аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью вагинального суппозитория); парентеральный, например, с помощью инъекции, в том числе подкожной, чрескожной, внутримышечной, внутривенной, внутриартериальной, внутрисердечной, интратекальной, интраспинальной, в капсулярное пространство, в субкапсулярное пространство, внутриглазничной, внутрибрюшинной, интратрахеальной, внутрикожной, внутрисуставной, субарахноидальной и внутригрудинной; с помощью имплантата с лекарственным депо или резервуаром, например, подкожно или внутримышечно.

### Примеры

Синтез соединений.

Общие процедуры.

Несколько способов для получения соединений согласно данному изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Исходные материалы получали согласно процедурам, известным из уровня техники, или как проиллюстрировано в данном документе, или они являются коммерчески доступными. Коммерчески доступные реагенты применяли без дополнительной очистки. Если температура реакции не указана, то реакцию проводили при температуре окружающей среды, которая обычно составляет 18-27°C.

Если в нормально-фазовой хроматографии использовали раствор аммиака, то исходный раствор получали посредством ряда разведений согласно следующему протоколу:

7 н. раствор аммиака в метаноле (30 мл) разбавляли метанолом до объема 100 мл. Этот раствор дополнительно разбавляли до объема 1 л с помощью DCM.

Если соединения, описанные в настоящем изобретении, характеризовали с помощью <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии, то спектры записывали на 400 МГц приборах Bruker, Varian или JEOL. Если не указана температура, то спектры записывали при температуре окружающей среды. Значения химического сдвига выражены в частях на миллион (ppm). Если ЯМР-спектры являются сложными вследствие присутствия взаимно превращающихся изомеров, то представлены примерные результаты частичного интегрирования сигналов. Применяли следующие сокращения для обозначения мультиплетности ЯМР-сигналов: s - синглет, b - широкий, t - триплет, q - квартет, m - мультиплет, d - дублет.

Если соединения, описанные в настоящем изобретении, характеризовали с помощью данных LCMS,

то время удерживания и молекулярную массу определяли с применением перечисленных ниже условий. В случаях, если соединения по настоящему изобретению представляют собой медленно взаимно пре-вращающиеся стереоизомеры, то представлено несколько времен удерживания.

Способ А: Agilent 1100 LC при 254 нМ с MS детектированием (ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (API)). Колонка: Waters X-Select C18 (2,5 мкм, 4,6×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; 0,1% муравьиная кислота [элюент В]. Градиент: 5-95% В в течение 4 мин.

Способ В: Agilent 1100 LC при 254 нМ с MS детектированием (ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (API)). Колонка: Waters X-Select C18 (2,5 мкм, 4,6×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; 0,1% бикарбонат аммония [элюент В]. Градиент: 5-95% В в течение 4 мин.

Способ С: Agilent 1100 LC при 254 нМ с MS детектированием (ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (API)). Колонка: Waters X-Select C18 (2,5 мкм, 4,6×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; 0,1% аммиак [элюент В]. Градиент: 5-95% В в течение 4 мин.

Способ D: Agilent 1100 LC при 254 нМ с MS детектированием (ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (API)). Колонка: Waters X-Select C18 (2,5 мкм, 4,6×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; 0,1% муравьиная кислота [элюент В]. Градиент: 5-50% В в течение 4 мин.

Способ E: Shimadzu LCMS-2010 EV при 210-400 нМ (ESI). Колонка: YMC ODS C18 (3 мкм, 4,6×50 мм). Условия: MeCN (содержащий 5% водной фазы+0,1% муравьиная кислота) [элюент А]; 5 мМ формиат аммония+0,1% муравьиная кислота [элюент В]. Градиент: 20-95% В в течение 4 мин.

Способ F: Shimadzu LCMS-2010 EV при 210-400 нМ (ESI). Колонка: YMC Triart C18 (3 мкм, 4,6×50 мм). Условия: MeCN (содержащий 5% водной фазы+0,1% муравьиная кислота) [элюент А]; 5 мМ формиат аммония+0,1% муравьиная кислота [элюент В]. Градиент: 30-95% В в течение 4 мин.

Способ G: Shimadzu LCMS-2010 EV при 210-420 нМ (ESI). Колонка: Kinetex Core-Shell C18 (5 мкм, 2,1×50 мм). Условия: вода+0,1% муравьиная кислота [элюент А]; MeCN+0,1% муравьиная кислота [элюент В]. Градиент: 5 до 100 до 5% В в течение 1,31 мин.

Способ H: Shimadzu LCMS-2010 EV при 210-420 нМ (ESI). Колонка: Waters Atlantis dC18 (3 мкм, 2,1×100 мм). Условия: вода+0,1% муравьиная кислота [элюент А]; MeCN+0,1% муравьиная кислота [элюент В]. Градиент: 5 до 100 до 5% В в течение 7 мин.

Способ I: Система UPLC Waters Acquity при 200-400 нМ (ESI). Колонка: Phenomenex Kinetix - XB C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм). Условия: вода+0,1% муравьиная кислота [элюент А]; MeCN+0,1% муравьиная кислота [элюент В]. Градиент: 5 до 100 до 5% В в течение 7 мин.

Способ J: Waters ZQ MS с Agilent 1100 HPLC при 210-420 нМ (ESI). Колонка: Phenomenex Gemini - NXC18 (3 мкм, 2,0×50 мм). Условия: 2 мМ бикарбонат аммония, забуференный до pH 10 [элюент А]; MeCN [элюент В]. Градиент: 1 до 100 до 1% В в течение 3,5 мин.

Способ K: Waters Acquity UPLC с детектором на диодной матрице (210-350 нМ) и SQD масс-детектором. Колонка: XBridge BEH C18 2,5 мкм 2,1×50 мм (скорость потока 0,8 мл/мин). Условия: 10 мМ бикарбонат аммония с pH 10 [элюент А]; MeCN [элюент В]. Градиент: 2-98% В в течение 1,30 мин.

Способ L: Waters Acquity UPLC с детектором на диодной матрице (210-350 нМ) и SQD масс-детектором. Колонка: XBridge BEH C18 2,5 мкм 2,1×50 мм (скорость потока 0,8 мл/мин.). Условия: 10 мМ бикарбонат аммония с pH 10 [элюент А]; MeCN [элюент В]. Градиент: 2-98% В в течение 4,70 мин.

Способ M: Agilent 1260 LC с MS детектированием (ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (API)). Колонка: Phenomenex Kinetix XB C18 (2,6 мкм, 4,6×50 мм). Условия: вода+0,1% муравьиная кислота [элюент А]; MeCN [элюент В]. Градиент: 5 до 98 до 5% В в течение 2,3 мин.

Способ N: Agilent 1260 LC с MS детектированием (ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (API)). Колонка: Agilent Poroshell 120 EC-C18 (2,7 мкм, 3,0×50 мм) Условия: вода+0,1% муравьиная кислота [элюент А]; MeCN [элюент В]. Градиент: 5 до 95 до 5% В в течение 3,5 мин.

Способ O: Waters ZQ MS с Agilent 1100 HPLC при 210-420 нМ (ESI). Колонка: Phenomenex Gemini - NXC18 (3 мкм, 2,0×50 мм). Условия: 2 мМ бикарбонат аммония, забуференный до pH 10 [элюент А]; MeCN [элюент В]. Градиент: 5 до 100 до 5% В в течение 7 мин.

Сокращения.

AcOH - уксусная кислота,

BINAP - (2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил),

Вос<sub>2</sub>O - ди-трет-бутилкарбонат,

CDI - карбонилдиимидазол,

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат цезия,

CsF - фторид цезия,

CuI - иодид меди,

DCE - дихлорэтан,

DCM - дихлорметан,

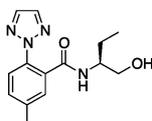
DEAD - диэтилазодикарбоксилат,

периодинан - 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3 (1H)-он Десса-Мартина,

DIAD - диизопропилазодикарбоксилат,

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,  
 DMF - N,N-диметилформамид,  
 DMSO - диметилсульфоксид,  
 EtOAc - этилацетат,  
 HATU - N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметилен]-N-метилметанаминий  
 гексафторфосфат N-оксид,  
 HBTU - N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил) ураний гексафторфосфат,  
 HCl - хлороводород,  
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография,  
 ч - час(часы),  
 IPA - изопропиловый спирт,  
 LCMS - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,  
 LiAlH<sub>4</sub> - алюмогидрид лития,  
 LiBH<sub>4</sub> - боргидрид лития,  
 LiOH - гидроксид лития,  
 MeCN - ацетонитрил,  
 MeMgCl - метилмагнийхлорид,  
 MgSO<sub>4</sub> - сульфат магния,  
 мин - минута(минуты),  
 NaBH(OAc)<sub>3</sub> - триацетоксиборгидрид натрия,  
 NaCl - хлорид натрия,  
 NaHCO<sub>3</sub> - бикарбонат натрия,  
 NaO<sup>t</sup>Bu - трет-бутоксид натрия,  
 NaOMe - метоксид натрия,  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - сульфат натрия,  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O - декагидрат сульфата натрия,  
 NMP - N-метилпирролидинон,  
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс,  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> - трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0),  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> - тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0),  
 SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O - дигидрат хлорида олова(II),  
 TBAF - фторид тетрабутиламмония,  
 трет-ВМЕ - трет-бутилметилловый эфир,  
 трет-BuXPhos - 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил,  
 THF - тетрагидрофуран,  
 TFA - трифторуксусная кислота.  
 Синтез промежуточных соединений.

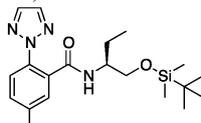
Получение (S)-N-(1-гидроксибутан-2-ил)-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (промежуточного соединения 1a)



К раствору 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (0,60 г, 2,9 ммоль) [полученной, как описано в WO 2012/148553], DIPEA (1,0 мл, 5,91 ммоль) и (S)-2-аминобутан-1-ола (0,26 г, 2,9 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли HATU (1,23 г, 3,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем ее выливали в воду (50 мл) и неочищенный продукт экстрагировали в EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,70 г).

LCMS (способ А): 1,32 мин, 275 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (промежуточного соединения 1b)

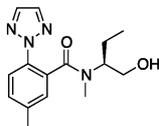


К раствору промежуточного соединения 1a (0,77 г, 2,8 ммоль) и имидазола (0,21 г, 3,1 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (0,46 г, 3,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течении 48 ч. Затем ее выливали в воду (100 мл) и неочищенный продукт экстрагировали в диэтиловом эфире (2×30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, филь-

тровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (120 г колонка, 0-50% диэтиловый эфир в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,72 г).

LCMS (способ A): 2,83 мин, 389 [M+H]<sup>+</sup>.

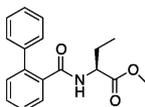
Получение (S)-N-(1-гидроксибутан-2-ил)-N,5-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (промежуточного соединения 1)



К раствору промежуточного соединения 1b (0,81 г, 2,1 ммоль) в безводном DMF (10 мл) при 0-5°C добавляли гидрид натрия, 60%-ную дисперсию в минеральном масле (92 мг, 2,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при данной температуре. К реакционной смеси добавляли подметан (0,52 мл, 8,3 ммоль) и обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение ночи. К этому раствору добавляли 1 М TBAF в THF (4,2 мл, 4,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем ее выливали в воду (50 мл) и неочищенный продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические вещества промывали водой и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 20-100% EtOAc в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла, которое затвердело при хранении (0,55 г).

LCMS (способ A): два пика при 1,48 и 1,61 мин, 289 [M+H]<sup>+</sup>.

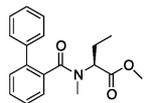
Получение (S)-метил-2-([1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)бутаноата (промежуточного соединения 2a)



К перемешанному раствору гидрохлорида (S)-метил-2-аминобутаноата (0,53 г, 3,4 ммоль), [1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (0,68 г, 3,4 ммоль) и HATU (1,70 г, 4,5 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли DIPEA (2,4 мл, 13,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем ее выливали в воду (30 мл) и неочищенный продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100% диэтиловый эфир в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (0,73 г).

LCMS (Способ A): 2,05 мин, 298 [M+H]<sup>+</sup>.

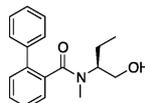
Получение (S)-метил-2-(N-метил-[1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)бутаноата (промежуточного соединения 2b)



К раствору промежуточного соединения 2a (0,73 г, 2,4 ммоль) в безводном THF (20 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия, 60%-ную дисперсию в масле (0,11 г, 2,7 ммоль), и обеспечивали перемешивание смеси в течение 1 ч при 0°C. К этой смеси добавляли подметан (0,31 мл, 4,9 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и продукт экстрагировали в EtOAc (50 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (2×20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,74 г).

LCMS (способ A): 2,33 мин, 312 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-N-(1-гидроксибутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо (промежуточного соединения 2)

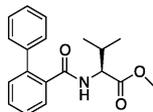


Смесь промежуточного соединения 2b (0,67 г, 2,1 ммоль) и 2 М LiBH<sub>4</sub> в THF (5,4 мл, 10,8 ммоль) перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления AcOH (1 мл). Затем ее выливали в воду и неочищенный продукт экстрагировали в диэтиловом эфире. Объединенные органические вещества промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (0,44 г).

LCMS (способ A): два пика при 1,80 и 1,8 мин, 284 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-метил-2-([1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)-3-метилбутаноата (промежуточного со-

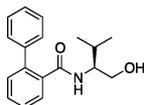
единения 3а)



Указанное в заголовке соединение (7,2 г) получали в виде смолы из гидрохлорида (S)-метил-2-амино-3-метилбутаноата (5,0 г, 30 ммоль) и [1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (5,9 г, 30 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2а. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (120 г колонка, 0-100% диэтиловый эфир в изогексане).

LCMS (способ А): 2,12 мин, 312 [M+H]<sup>+</sup>.

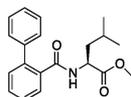
Получение (S)-N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (промежуточного соединения 3)



Указанное в заголовке соединение (0,30 г) получали из промежуточного соединения 3а (0,35 г, 1,1 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 1,94 мин, 284 [M+H]<sup>+</sup>.

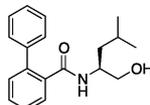
Получение (S)-метил-2-([1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)-4-метилпентаноата (промежуточного соединения 4а)



Указанное в заголовке соединение (0,18 г) получали из гидрохлорида (S)-метил-2-амино-4-метилпентаноата (0,50 г, 2,7 ммоль) и [1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (0,55 г, 2,7 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2а. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,37 мин, 326 [M+H]<sup>+</sup>.

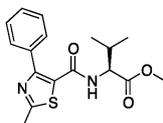
Получение (S)-N-(1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (промежуточного соединения 4)



Указанное в заголовке соединение (0,10 г) получали из промежуточного соединения 4а (0,18 г, 0,55 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,03 мин, 298 [M+H]<sup>+</sup>.

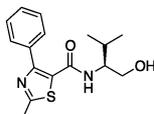
Получение (S)-метил-3-метил-2-(2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамидо)бутаноата (промежуточного соединения 5а)



Указанное в заголовке соединение (0,22 г) получали из гидрохлорида (S)-метил-2-амино-3-метилбутаноата (0,15 г, 0,90 ммоль) и 2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоновой кислоты (0,20 г, 0,90 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2а. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,17 мин, 333 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид (промежуточного соединения 5)

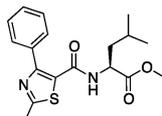


Указанное в заголовке соединение (0,20 г) получали из промежуточного соединения 5а (0,22 г, 0,66 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 1,97 мин, 305 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-метил-4-метил-2-(2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамидо)пентаноата (промежуточ-

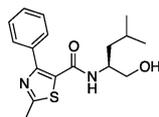
ного соединения ба)



Указанное в заголовке соединение (0,28 г) получали из гидрохлорида (S)-метил-2-амино-4-метилпентаноата (0,17 г, 0,94 ммоль) и 2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоновой кислоты (0,21 г, 0,94 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2а. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,23 мин, 347 [M+H]<sup>+</sup>.

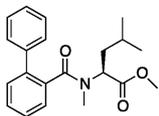
Получение (S)-N-(1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)-2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид (промежуточного соединения б)



Указанное в заголовке соединение (0,26 г) получали из промежуточного соединения ба (0,28 г, 0,81 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 1,83 мин, 319 [M+H]<sup>+</sup>.

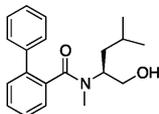
Получение (S)-метил-4-метил-2-(N-метил-[1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)пентаноата (промежуточного соединения 7а)



Указанное в заголовке соединение (0,557 г) получали в виде смолы из промежуточного соединения 4а (0,59 г, 1,8 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2b. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,57 мин, 340 [M+H]<sup>+</sup>.

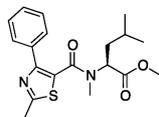
Получение (S)-N-(1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (промежуточного соединения 7)



Указанное в заголовке соединение (0,72 г, предполагаемый количественный выход) получали в виде смолы из промежуточного соединения 7а (0,55 г, 1,62 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,23 мин, 312 [M+H]<sup>+</sup>.

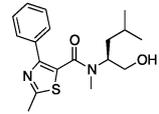
Получение (S)-метил-2-(N,2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамидо)-4-метилпентаноата (промежуточного соединения 8а)



Указанное в заголовке соединение (0,44 г) получали в виде смолы из промежуточного соединения ба (0,55 г, 1,59 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2b. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,38 мин, 361 [M+H]<sup>+</sup>.

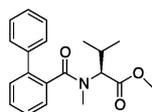
Получение (S)-N-(1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)-N,2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид (промежуточного соединения 8)



Указанное в заголовке соединение (0,26 г) получали из промежуточного соединения 8а (0,30 г, 0,83 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 1,83 мин, 333 [M+H]<sup>+</sup>.

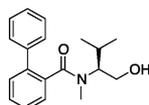
Получение (S)-метил-3-метил-2-(N-метил-[1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)бутаноата (промежуточного соединения 9а)



Указанное в заголовке соединение (0,88 г) получали в виде смолы из гидрохлорида (S)-метил-3-метил-2-(метиламино)бутаноата (0,50 г, 2,7 ммоль) и [1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (0,55 г, 2,7 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2а. Неочищенный продукт выделяли посредством экстракции в диэтиловом эфире и применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,45 мин, 326 [M+H]<sup>+</sup>.

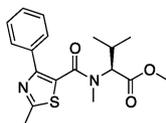
Получение (S)-N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (промежуточного соединения 9)



Указанное в заголовке соединение (0,72 г) получали в виде смолы из промежуточного соединения 9а (0,85 г, 2,6 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): два пика при 1,96 и 2,03 мин, 298 [M+H]<sup>+</sup>.

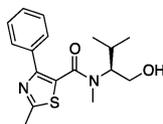
Получение (S)-метил-2-(N,2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамидо)-3-метилбутаноата (промежуточного соединения 10а)



Указанное в заголовке соединение (0,83 г) получали в виде твердого вещества из гидрохлорида (S)-метил-3-метил-2-(метиламино)бутаноата (0,45 г, 2,5 ммоль) и 2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоновой кислоты (0,54 г, 2,5 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2а. Неочищенный продукт выделяли посредством экстракции в диэтиловом эфире и применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,23 мин, 347 [M+H]<sup>+</sup>.

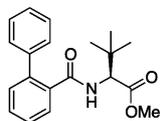
Получение (S)-N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид (промежуточного соединения 10)



Указанное в заголовке соединение (0,40 г) получали из промежуточного соединения 10а (0,44 г, 1,3 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 1,97 мин, 319 [M+H]<sup>+</sup>.

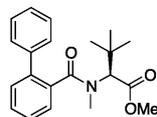
Получение (S)-метил-2-([1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)-3,3-диметилбутаноата (промежуточного соединения 11а)



Указанное в заголовке соединение (0,43 г) получали в виде смолы из гидрохлорида (S)-метил-2-амино-3,3-диметилбутаноата (0,25 г, 1,4 ммоль) и [1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (0,27 г, 1,4 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2а. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100% диэтиловый эфир в изогексане).

LCMS (способ А): 2,23 мин, 326 [M+H]<sup>+</sup>.

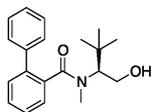
Получение (S)-метил-3,3-диметил-2-(N-метил-[1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)бутаноата (промежуточного соединения 11b)



Указанное в заголовке соединение (0,44 г) получали в виде масла из промежуточного соединения 11а (0,47 г, 1,4 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2b. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,56 мин, 340 [M+H]<sup>+</sup>.

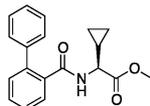
Получение (S)-N-(1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (промежуточного соединения 11)



Указанное в заголовке соединение (0,38 г) получали в виде масла из промежуточного соединения 11b (0,47 г, 1,4 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% диэтиловый эфир в изогексане).

LCMS (способ А): 2,17 мин, 312 [M+H]<sup>+</sup>.

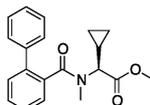
Получение (S)-метил-2-([1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)-2-циклопропилацетата (промежуточного соединения 12a)



Указанное в заголовке соединение (0,60 г) получали в виде смолы из гидрохлорида (S)-метил-2-амино-2-циклопропилацетата (0,42 г, 2,5 ммоль) и [1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,5 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2a. Неочищенный продукт выделяли посредством фильтрации из воды и очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,08 мин, 310 [M+H]<sup>+</sup>.

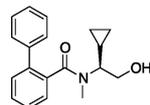
Получение (S)-метил-2-циклопропил-2-(N-метил-[1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)ацетата (промежуточного соединения 12b)



Указанное в заголовке соединение (0,60 г) получали в виде масла из промежуточного соединения 12a (0,60 г, 1,9 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2b. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,26 мин, 324 [M+H]<sup>+</sup>.

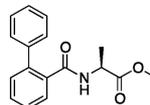
Получение (S)-N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (промежуточного соединения 12)



Указанное в заголовке соединение (0,44 г) получали в виде смолы из промежуточного соединения 12b (0,47 г, 1,4 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 1,92 мин, 296 [M+H]<sup>+</sup>.

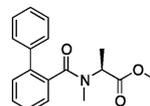
Получение (S)-метил-2-([1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)пропаноата (промежуточного соединения 13a)



Указанное в заголовке соединение (0,56 г) получали в виде смолы из гидрохлорида (S)-метил-2-аминопропаноата (0,35 г, 2,5 ммоль) и [1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,5 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2a. Неочищенный продукт выделяли путем экстракции в EtOAc и очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100% диэтилового эфира в изогексане).

LCMS (способ А): 2,00 мин, 284 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-метил-2-(N-метил-[1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)пропаноата (промежуточного соединения 13b)

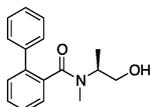


Указанное в заголовке соединение (0,45 г) получали в виде масла из промежуточного соединения

13a (0,45 г, 1,6 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2b. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ А): 2,05 мин, 298 [M+H]<sup>+</sup>.

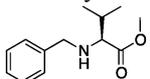
Получение (S)-N-(1-гидроксипропан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (промежуточного соединения 13)



Указанное в заголовке соединение (0,41 г) получали в виде смолы из промежуточного соединения 13b (0,45 г, 1,5 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 1,68 мин, 270 [M+H]<sup>+</sup>.

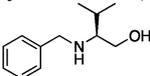
Получение (S)-метил-2-(бензиламино)-3-метилбутаноата (промежуточного соединения 14a)



Смесь триэтиламина (3,7 мл, 27 ммоль), бензальдегида (2,7 мл, 27 ммоль), гидрохлорида (S)-метил-2-амино-3-метилбутаноата (4,5 г, 27 ммоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11,4 г, 54 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, затем остаток растворяли в диэтиловом эфире (200 мл). Раствор промывали водой (3×100 мл), а затем органические вещества отделяли и экстрагировали в 1 М хлористоводородной кислоте (100 мл). Водный слой отделяли, подщелачивали 2 М раствором гидроксида натрия, затем неочищенный продукт экстрагировали в диэтиловом эфире (200 мл) и промывали водой (2×100 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (5,4 г).

LCMS (способ А): 0,81 мин, 222 [M+H]<sup>+</sup>.

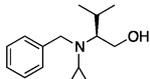
Получение (S)-2-(бензиламино)-3-метилбутан-1-ола (промежуточного соединения 14b)



К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 14a (1,8 г, 8,1 ммоль) в безводном THF (20 мл) по каплям добавляли 2 М LiAlH<sub>4</sub> в THF (8,1 мл, 16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при охлаждении в ледяной бане в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления воды (2 мл) с последующим добавлением 2 М раствора гидроксида натрия (3 мл). Смесь фильтровали через Celite® и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-5% раствор аммиака в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (1,3 г).

LCMS (способ А): 1,65 мин, 194 [M+H]<sup>+</sup>.

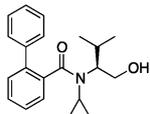
Получение (S)-2-(бензил(циклопропил)амино)-3-метилбутан-1-ола (промежуточного соединения 14c)



К раствору промежуточного соединения 14b (1,8 г, 9,3 ммоль) и (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (4,9 г, 28 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (1,8 г, 28 ммоль) и AcOH (0,7 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток растворяли в EtOAc (40 мл). Раствор промывали водой (2×20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (2,3 г).

LCMS (способ А): 0,89 мин, 234 [M+H]<sup>+</sup>; (способ В): 2,63 мин, 234 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-N-циклопропил-N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (промежуточного соединения 14)

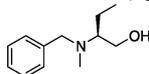


К смеси промежуточного соединения 14c (2,2 г, 9,4 ммоль), гидроксида палладия на углеводе (0,40 г) и метанола (80 мл) в автоклаве подавали водород до давления 1 бар и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в безводном DMF (10 мл) и обрабатывали [1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислотой (2,3 г, 11 ммоль), DIPEA (3,7 мл, 21 ммоль) и NATU (4,4 г, 12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, затем при 40°C в

течение дополнительных 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси, затем разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл). Раствор промывали водой (2×100 мл), соевым раствором (2×100 мл) и органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (120 г колонка, 50% EtOAc в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,40 г).

LCMS (способ А): 2,31 мин, 324 [M+H]<sup>+</sup>.

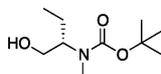
Получение (S)-2-(бензил(метил)амино)бутан-1-ола (промежуточного соединения 15a)



Смесь (S)-2-аминобутан-1-ола (3,5 г, 39 ммоль), бензальдегида (4,2 г, 39 ммоль), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (18,6 г, 98 ммоль) и AcOH (2,3 мл, 39 ммоль) в DCE (200 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли 37%-ный водный раствор формальдегида (15 мл, 196 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>, органические вещества отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40-66% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (4,6 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) 7,51 (m, 5H), 3,72 (d, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,20 (m, 1H) и 0,92 (t, 3H).

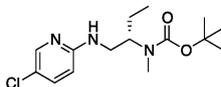
Получение (S)-трет-бутил-(1-(1-гидроксибутан-2-ил)(метил)карбамата (промежуточного соединения 15b)



К смеси промежуточного соединения 15a (4,6 г, 24 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (5,8 г, 26 ммоль), гидроксида палладия на углеводе (6,5 г) и метанола (135 мл) в автоклаве подавали водород и ее перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (4,4 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) 3,98 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,44 (m, 2H) и 0,88 (t, 3H).

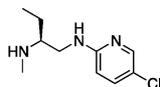
Получение (S)-трет-бутил-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)(метил)карбамата (промежуточного соединения 15c)



К смеси промежуточного соединения 15b (4,4 г, 21 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (1,8 г, 8,4 ммоль) в DCM (60 мл) при 0°C медленно добавляли периодинан Десса-Мартина (10 г, 424 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>, органические вещества отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCE (200 мл) и добавляли 5-хлорпиридин-2-амин (2,3 г, 18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (20 г, 108 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>, органические вещества отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (14% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (1,9 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>) 8,00 (bd, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,84 (bs, 0,5H), 4,53 (bs, 0,5H), 4,20 (bm, 1,5H), 3,39 (bm, 1H), 3,19 (bm, 1H), 2,70 (s, 1,5H), 2,65 (s, 1,5H), 1,76 (bs, 0,5H), 1,61-1,29 (m, 9H), 0,91 (t, 3H).

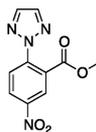
Получение тригидрохлорида (S)-N<sup>1</sup>-(5-хлорпиридин-2-ил)-N<sup>2</sup>-метилбутан-1,2-диамина (промежуточного соединения 15)



Смесь промежуточного соединения 15c (1,9 г, 6,3 ммоль) и 4 M HCl в диоксане (50 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,47 г).

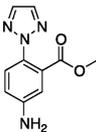
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; MeOD) 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,81 (m, 2H) и 1,08 (t, 3H).

Получение метил-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензоата (промежуточного соединения 16a)



К раствору метил-2-бром-5-нитробензоата (2,0 г, 7,7 ммоль), иодида меди(I) (73 мг, 0,38 ммоль) и карбоната калия (2,7 г, 19 ммоль) в смеси THF (56 мл) и DMF (12 мл) при 40°C добавляли 2H-1,2,3-триазол (0,64 г, 9,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и осадок собирали посредством фильтрации. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 5-50% диэтиловый эфир в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,6 г).

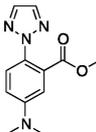
Получение метил-5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензоата (промежуточного соединения 16b)



Смесь промежуточного соединения 16a (0,62 г, 2,5 ммоль), железа (0,42 г, 7,5 ммоль) и хлорида аммония (1,34 г, 25 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси, ее выливали в воду (100 мл) и неочищенный продукт экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические вещества концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-50% диэтиловый эфир в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (0,43 г).

LCMS (способ A): 1,26 мин, 219 [M+H]<sup>+</sup>.

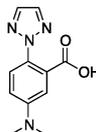
Получение метил-5-(диметиламино)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензоата (промежуточного соединения 16c)



К смеси промежуточного соединения 16b (0,43 г, 2,0 ммоль), 10% палладия на угле (0,21 г, 2,0 ммоль), 37%-го водного раствора формальдегида (1,5 мл, 20 ммоль) и этанола (20 мл) в автоклаве подавали водород до давления 5 бар и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки с SCX-смолой (5 г, промывание 10 объемами колонки метанола, затем элюирование 5% метанольным аммиаком) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,44 г).

LCMS (способ A): 1,86 мин, 247 [M+H]<sup>+</sup>.

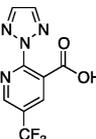
Получение 5-(диметиламино)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (промежуточного соединения 16)



Смесь промежуточного соединения 16c (0,30 г, 1,2 ммоль) и LiOH (0,12 г, 4,9 ммоль) в воде (10 мл) и THF (10 мл) перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси, затем ее подкисляли с помощью AcOH и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки с SCX-смолой (5 г, промывание 10 объемами колонки метанола, затем элюирование 5% метанольным аммиаком) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,28 г).

LCMS (способ A): 1,44 мин, 233 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (промежуточного соединения 17)

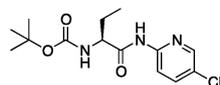


Смесь (1R, 2R)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамина (63 мг, 0,44 ммоль), 2H-1,2,3-триазола (0,61 г, 8,9 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (1,0 г, 4,4 ммоль), CuI (84 мг, 0,44 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,9 г, 8,9 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Обес-

печивали охлаждение реакционной смеси, ее выливали в воду (30 мл) и подкисляли до pH 1-2 1 М хлористоводородной кислотой. Неочищенный продукт экстрагировали в EtOAc (3×50 мл), а затем объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-5% метанол (содержащий 0,1% AcOH) в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,27 г).

LCMS (способ A): 1,37 мин, 259 [M+H]<sup>+</sup>.

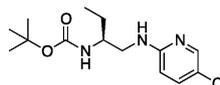
Получение (S)-трет-бутил-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (промежуточного соединения 18a)



К раствору (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислоты (10 г, 50 ммоль) в DMF (120 мл) при 0°C добавляли HBTU (20 г, 52 ммоль) и DIPEA (17 мл, 100 ммоль). Через 20 мин добавляли 2-амино-5-хлорпиридин (6,4 г, 50 ммоль), а затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение 5 дней. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой, органические вещества отделяли, промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органические вещества высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (10 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; DMSO-d<sub>6</sub>) 10,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 4,07 (bq, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,85 (t, 3H).

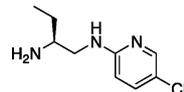
Получение (S)-трет-бутил-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)карбамата (промежуточного соединения 18b)



К раствору промежуточного соединения 18a (5,4 г, 17,4 ммоль) в безводном THF (50 мл) при 0°C частями добавляли LiAlH<sub>4</sub> (3,9 г, 104 ммоль) при поддержании температуры реакции <5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч, а затем гасили посредством добавления Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (15-20% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (2,3 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) 7,98 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,00 (bs, 1H), 4,59 (bs, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (t, 3H).

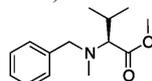
Получение тригидрохлорида (S)-N<sup>1</sup>-(5-хлорпиридин-2-ил)бутан-1,2-диамина (промежуточного соединения 18)



Раствор промежуточного соединения 18b (1,4 г, 4,8 ммоль) и 4 М HCl в диоксане (25 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (1,1 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; DMSO-d<sub>6</sub>) 8,15 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 1,60 (m, 2H) и 0,93 (t, 3H).

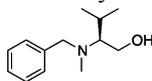
Получение (S)-метил-2-(бензил(метил)амино)-3-метилбутаноата (промежуточного соединения 19a)



К раствору промежуточного соединения 14a (4,0 г, 18 ммоль) в DCE (100 мл) добавляли молекулярные сита (3 г), 37%-ный водный раствор формальдегида (2,7 мл, 36 ммоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (7,7 г, 36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем раствор декантировали и промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (4,2 г).

LCMS (способ A): 1,33 мин, 236 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-2-(бензил(метил)амино)-3-метилбутан-1-ола (промежуточного соединения 19b)

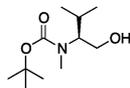


К охлажденному на ледяной бане раствору промежуточного соединения 19a (4,3 г, 18 ммоль) в безводном THF (100 мл) медленно добавляли 2 М раствор LiAlH<sub>4</sub> в THF (9,1 мл, 18 ммоль). Обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение 2 ч. Реакционную

смесь гасили водой (100 мл), при этом охлаждая на ледяной бане, а затем продукт экстрагировали в EtOAc (200 мл). Объединенные органические вещества промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (3,7 г).

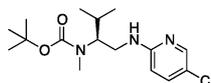
LCMS (способ А): 0,52 мин, 208 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-трет-бутил-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)(метил)карбамата (промежуточного соединения 19c)



Указанное в заголовке соединение (3,7 г) получали в виде масла из промежуточного соединения 19b (3,7 г, 18 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 15b. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

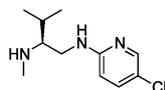
Получение (S)-трет-бутил-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)(метил)карбамата (промежуточного соединения 19d)



Указанное в заголовке соединение (0,71 г) получали в виде масла из промежуточного соединения 19c (0,8 г, 3,7 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амина (0,47 г, 3,7 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 15c. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (10 г, промывание метанолом, затем элюирование 10% метанольным аммиаком) с последующей хроматографией на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-70% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,30 мин, 328 [M+H]<sup>+</sup>.

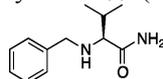
Получение (S)-N<sup>1</sup>-(5-хлорпиридин-2-ил)-N<sup>2</sup>,3-диметилбутан-1,2-диамина (промежуточного соединения 19)



Указанное в заголовке соединение (0,42 г) получали в виде смолы из промежуточного соединения 19d (0,7 г, 2,1 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 15. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (10 г, промывание метанолом, затем элюирование продукта 5%-ным метанольным аммиаком).

LCMS (способ А): 0,90 мин, 228 [M+H]<sup>+</sup>.

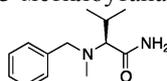
Получение (S)-2-(бензиламино)-3-метилбутанамида (промежуточного соединения 20a)



Указанное в заголовке соединение (12 г) получали в виде твердого вещества из гидрохлорида (S)-2-амино-3-метилбутанамида (10 г, 65 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 14a. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ С): 1,71 мин, 207 [M+H]<sup>+</sup>.

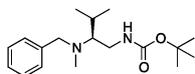
Получение (S)-2-(бензил(метил)амино)-3-метилбутанамида (промежуточного соединения 20b)



Указанное в заголовке соединение (8,3 г) получали в виде смолы из промежуточного соединения 20a (10 г, 65 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 19a. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ С): 1,73 мин, 221 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-трет-бутил-(2-(бензил(метил)амино)-3-метилбутил)карбамата (промежуточного соединения 20c)

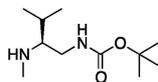


К охлажденному на ледяной/солевой бане раствору промежуточного соединения 20b (4,0 г, 18 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (100 мл) добавляли 1 М раствор LiAlH<sub>4</sub> в THF (36 мл, 36 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем ее охлаждали на ледяной бане и гасили водой (1 мл) с последующим гашением 4 М раствором гидроксида натрия (3 мл). Реакционную смесь фильтровали через Celite® и

концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (100 мл) и к этому раствору добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,2 мл, 18 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (120 г колонка, 0-100% раствор аммиака в диэтиловом эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (3,8 г).

LCMS (способ А): 3,06 мин, 307 [M+H]<sup>+</sup>.

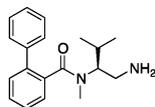
Получение (S)-трет-бутил-(3-метил-2-(метиламино)бутил)карбамата (промежуточного соединения 20d)



К смеси промежуточного соединения 20с (5,6 г, 18 ммоль), 20% гидроксида палладия на углероде (2,6 г) и метанола (200 мл) в автоклаве подавали водород до давления 4 бар и ее перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (3,5 г).

LCMS (способ С): 1,56 мин, 217 [M+H]<sup>+</sup>.

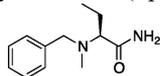
Получение (S)-N-(1-амино-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (промежуточного соединения 20)



К раствору промежуточного соединения 20d (1,0 г, 4,6 ммоль) и [1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 5,1 ммоль) и DIPEA (2,4 мл, 14 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли HATU (1,9 г, 5,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и неочищенный продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (1×30 мл). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором (2×20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, градиент 0-100% EtOAc в изогексане). Полученное в результате промежуточное соединение растворяли в 4 М HCl в диоксане (10 мл) и обеспечивали его отстаивание при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (10 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 2%-ным метанольным аммиаком) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,58 г).

LCMS (способ А): 1,36 мин, 297 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-2-(бензил(метил)амино)бутанамида (промежуточного соединения 21a)



Смесь триэтиламина (10 мл, 72 ммоль), бензальдегида (7,7 г, 72 ммоль), гидрохлорида (S)-2-аминобутанамида (10 г, 72 ммоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (30 г, 140 ммоль) в DCE (200 мл) перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем остаток растворяли в диэтиловом эфире (200 мл). Раствор промывали водой (3×100 мл), а затем органические вещества отделяли и экстрагировали в 1 М хлористоводородной кислоте (100 мл). Водный слой отделяли, подщелачивали 2 М раствором гидроксида натрия, а затем неочищенный продукт экстрагировали в диэтиловом эфире (200 мл) и промывали водой (2×100 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCE (200 мл) и обрабатывали 37%-ным водным раствором формальдегида (5,4 мл, 72 ммоль) и AcOH (4,1 мл, 72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К этому раствору добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (31 г, 145 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч. Затем ее гасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и неочищенный продукт экстрагировали в DCM. Объединенные органические вещества отделяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между диэтиловым эфиром (400 мл) и 1 М хлористоводородной кислотой. Водный слой отделяли, подщелачивали 2 М раствором гидроксида натрия и неочищенный продукт экстрагировали в EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (13 г).

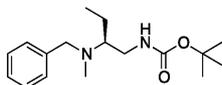
Альтернативный способ. Гидрохлорид (S)-2-аминобутанамида (42 г, 0,30 моль), гидроксид натрия (12 г, 0,30 моль), 5%-ный палладий на углероде (14 г, 50 мас.% вод.) и бензальдегид (33 мл, 0,32 моль) объединяли в воде (84 мл) и этаноле (0,34 л) в атмосфере водорода (2 бар) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Через данное время добавляли 37%-ный водный раствор формальдегида (56 мл, 0,76 моль) и давление восстанавливали с помощью водорода в течение 24 ч. Затем смесь фильтровали через Celite®. Жидкие вещества концентрировали до низкого объема и разделяли между водой (0,84 л) и трет-ВМЕ (0,84 л). Водную фазу экстрагировали с помощью трет-ВМЕ (0,42 л) и

объединенные органические вещества высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное в результате масло перемешивали в трет-ВМЕ (43 мл) и гексане (0,63 л) и нагревали с обеспечением растворения. Затем раствор охлаждали до  $5^\circ\text{C}$  и после перемешивания в течение 1 ч. продукт фильтровали, промывали холодным гексаном (0,42 л) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (42 г).

LCMS (способ B): 1,45 мин, 207  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

LCMS (способ N): 1,21 мин, 207  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

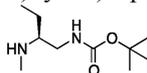
Получение (S)-трет-бутил-(2-(бензил(метил)амино)бутил)карбамата (промежуточного соединения 21b)



К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 21a (13 г, 63 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (100 мл) добавляли 1 М раствор  $\text{LiAlH}_4$  в THF (126 мл, 126 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и гасили водой (5 мл) с последующим гашением 4 М раствором гидроксида натрия (12 мл). Затем реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (100 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (14 мл, 63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (120 г колонка, градиент 0-5% раствор аммиака в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (15 г).

LCMS (способ B): 2,77 мин, 293  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

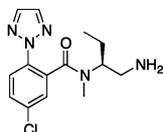
Получение (S)-трет-бутил-(2-(метиламино)бутил)карбамата (промежуточного соединения 21c)



К смеси промежуточного соединения 21b (15 г, 52 ммоль), пасты 36L палладия на углероде (1,1 г, 10 ммоль) и метанола (100 мл) в автоклаве подавали водород до давления 5 бар и ее перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (10 г).

LCMS (способ A): 0,55 мин, 203  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

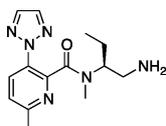
Получение (S)-N-(1-аминобутан-2-ил) -5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (промежуточного соединения 21)



К раствору 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (2,3 г, 10 ммоль) [полученной, как описано в WO 2011/050198], промежуточного соединения 21c (1,9 г, 9,3 ммоль) и DIPEA (4,9 мл, 28 ммоль) в безводном MeCN (60 мл) добавляли HATU (3,9 г, 10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Ее концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в EtOAc (300 мл). Раствор промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 100$  мл), соевым раствором (100 мл), органические вещества высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное промежуточное соединение очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (220 г колонка, 0-40% EtOAc в изогексане). Полученное в результате промежуточное соединение растворяли в DCM (200 мл) и обрабатывали с помощью TFA (40 мл) и обеспечивали отстаивание реакционной смеси при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Ее концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (50 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 10%-ным метанольным аммиаком) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г).

LCMS (способ A): 1,09 мин, 308/310  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Получение (S)-N-(1-аминобутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (промежуточного соединения 22)

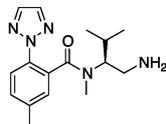


Указанное в заголовке соединение (510 мг) получали в виде масла из гидрохлорида 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты (0,56 г, 2,3 ммоль) [полученного, как описано в WO 2010/063662] и промежуточного соединения 21c (0,47 г, 2,3 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 21. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (20 г колонка, промывание метанолом, затем элюиро-

вание 10%-ным метанольным аммиаком).

LCMS (способ А): два пика при 0,53 и 0,90 мин, 289 [M+H]<sup>+</sup>.

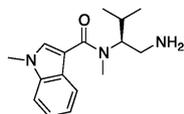
Получение (S)-N-(1-амино-3-метилбутан-2-ил)-N,5-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (промежуточного соединения 23)



К раствору 5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (0,38 г, 1,9 ммоль) [полученной, как описано в WO 2012/148553], промежуточного соединения 20d (0,41 г, 1,9 ммоль) и DIPEA (0,98 мл, 5,6 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли HATU (0,78 г, 2,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней. Затем ее выливали в воду (30 мл) и неочищенный продукт экстрагировали в EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенное промежуточное соединение очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% этилацетат в изогексане). Полученное в результате промежуточное соединение растворяли в 4 М HCl в диоксане (10 мл) и обеспечивали его отстаивание при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, затем добавляли 2 М раствор гидроксида натрия и продукт экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,29 г).

LCMS (способ А): 1,14 мин, 302 [M+H]<sup>+</sup>.

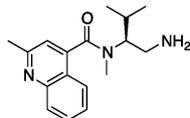
Получение (S)-N-(1-амино-3-метилбутан-2-ил)-N,1-диметил-1H-индол-3-карбоксамид (промежуточного соединения 24)



Указанное в заголовке соединение (0,38 г) получали в виде смолы из 1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты (0,30 г, 1,7 ммоль) и промежуточного соединения 20d (0,37 г, 1,7 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 23. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а затем остаток очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (10 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 2%-ным метанольным аммиаком).

LCMS (способ А): 1,05 мин, 274 [M+H]<sup>+</sup>.

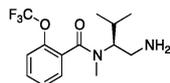
Получение (S)-N-(1-амино-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметилхинолин-4-карбоксамид (промежуточного соединения 25)



Указанное в заголовке соединение (0,37 г) получали из 2-метилхинолин-4-карбоновой кислоты (0,30 г, 1,6 ммоль) и промежуточного соединения 20d (0,35 г, 1,6 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 23. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а затем остаток очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (10 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 5%-ным метанольным аммиаком).

LCMS (способ А): 0,47 мин, 286 [M+H]<sup>+</sup>.

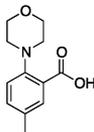
Получение (S)-N-(1-амино-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-(трифторметокси)бензамида (промежуточного соединения 26)



Указанное в заголовке соединение (0,32 г) получали из 2-(трифторметокси)бензойной кислоты (0,30 г, 1,5 ммоль) и промежуточного соединения 20d (0,31 г, 1,5 ммоль) с применением способа, описанного для промежуточного соединения 23. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а затем остаток очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (10 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 5%-ным метанольным аммиаком).

LCMS (способ А): 1,19 мин, 305 [M+H]<sup>+</sup>.

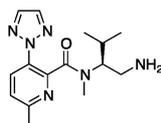
Получение 5-метил-2-морфолинобензойной кислоты (промежуточного соединения 27)



Смесь этил-2-фтор-5-метилбензоата (0,5 г, 2,7 ммоль) и морфолина (4,8 г, 55 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем смесь выливали в воду (100 мл), подкисляли с помощью АсОН и экстрагировали в простом эфире (2×30 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в THF (20 мл) и воде (20 мл), обрабатывали с помощью LiOH (0,2 г, 8,2 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь подкисляли 1 М хлористоводородной кислотой и концентрировали *in vacuo* таким образом, чтобы продукт можно было собрать посредством фильтрации и промыть ледяной водой с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,52 г).

LCMS (способ А): 1,09 мин, 220 [M+H]<sup>+</sup>.

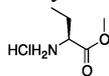
Получение (S)-N-(1-амино-3-метилбутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (промежуточного соединения 28)



К раствору промежуточного соединения 20d (0,34 г, 1,6 ммоль), 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты [полученной, как описано в WO 2011/023578] (0,35 г, 1,7 ммоль) и DIPEA (0,82 мл, 4,72 ммоль) в безводном DMF (7 мл) добавляли HATU (0,66 г, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное промежуточное соединение очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-100% EtOAc в гептане). Полученное в результате промежуточное соединение растворяли в 4 М HCl в диоксане (10 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, а затем добавляли 2 М раствор гидроксида натрия и продукт экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические вещества высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде стекла (0,27 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ J): 1,36 мин, 303 [M+H]<sup>+</sup>.

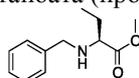
Получение гидрохлорида метил-(2S)-2-аминобутаноата (промежуточного соединения 29a)



К раствору (S)-2-аминобутановой кислоты (5,0 г, 48 ммоль) в метаноле (50 мл) при -20°C по каплям добавляли тионилхлорид (3,9 мл, 53 ммоль) и обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, а затем остаток промывали диэтиловым эфиром, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (6,2 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ G): 0,16 мин, 119 [M+H]<sup>+</sup>.

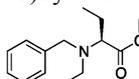
Получение (S)-метил-2-(бензиламино)бутаноата (промежуточного соединения 29b)



Смесь триэтиламина (0,91 мл, 6,5 ммоль), бензальдегида (0,66 мл, 6,5 ммоль), промежуточного соединения 29a (1,0 г, 6,5 ммоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,1 г, 9,8 ммоль) в DCE (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в диэтиловом эфире (30 мл). Органическую фазу промывали водой и продукт экстрагировали в 1 М хлористоводородной кислоте. Водную фазу отделяли, подщелачивали до pH 9 2 М раствором гидроксида натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вещества промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (50 г колонка, 10-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,63 г).

LCMS (способ J): 1,46 мин, 208 [M+H]<sup>+</sup>.

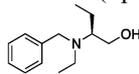
Получение (S)-метил-2-(бензил(этил)амино)бутаноата (промежуточного соединения 29c)



К раствору промежуточного соединения 29b (0,63 г, 3,0 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли ацетальдегид (0,34 мл, 6,1 ммоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,29 г, 6,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (50 г колонка, 1-20% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,54 г).

LCMS (способ G): 0,78 мин, 237 [M+H]<sup>+</sup>.

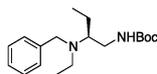
Получение (S)-2-(бензил(этил)амино)бутан-1-ола (промежуточного соединения 29d)



К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 29с (0,55 г, 2,1 ммоль) в безводном THF (12 мл) по каплям добавляли 1 М раствор LiAlH<sub>4</sub> в THF (4,1 мл, 4,1 ммоль) и смесь перемешивали на ледяной бане в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и гасили поэтапным добавлением воды (0,15 мл) с последующим добавлением 2 М раствора гидроксида натрия (0,15 мл) и воды (0,5 мл). Органическую фазу отделяли, а затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,48 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ G): 1,78 мин, 208 [M+H]<sup>+</sup>.

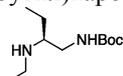
Получение (S)-трет-бутил-(2-(бензил(этил)амино)бутил)карбамата (промежуточного соединения 29е)



Смесь промежуточного соединения 29d (0,48 г, 2,1 ммоль), этил-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-оксоацетата (0,45 г, 2,1 ммоль) и трифенилфосфина (0,60 г, 2,3 ммоль) в безводном THF (10 мл) перемешивали при -10°C с последующим медленным добавлением DEAD (0,33 мл, 2,1 ммоль). Обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в солевой раствор (20 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром и объединенные органические вещества концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в THF (10 мл), а затем добавляли 1 М раствор LiOH (0,26 мл, 25 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 1-40% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,44 г).

LCMS (способ G): 0,92 мин, 308 [M+H]<sup>+</sup>.

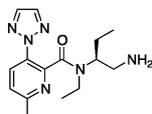
Получение (S)-трет-бутил-(2-(этиламино)бутил)карбамата (промежуточного соединения 29f)



К раствору промежуточного соединения 29е (0,44 г, 1,4 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли 10%-ный гидроксид палладия на углероде (40 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 4,99 (bs, 1H), 3,20 (bm, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,55 (bm, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,41 (m, 2H), 1,09 (t, 3H), 0,92 (t, 3H).

Получение (S)-N-(1-аминобутан-2-ил)-N-этил-6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (промежуточного соединения 29)



К раствору промежуточного соединения 29f (0,26 г, 1,2 ммоль), 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты [полученной, как описано в WO 2011/023578] (0,34 г, 1,1 ммоль) и DIPEA (0,45 мл, 3,3 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли HATU (0,50 г, 1,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (2×100 мл). Органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное промежуточное соединение очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 1-100% EtOAc в гептане). Полученное в результате промежуточное соединение растворяли в 4 М HCl в диоксане (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, а затем добавляли 2 М раствор гидроксида натрия (30 мл) и продукт экстрагировали в EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,23 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ G): 0,7 мин, 303 [M+H]<sup>+</sup>.

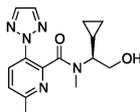
Получение (S)-2-циклопропил-2-(метиламино)этанола (промежуточного соединения 30а)



К охлажденному льдом раствору (S)-трет-бутил-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)карбамата [полученного как описано в WO 2013/046136] (0,61 г, 2,3 ммоль) в безводном THF (10 мл) по каплям добавляли 1 М раствор LiAlH<sub>4</sub> в THF (4,6 мл, 4,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды, а затем нагревали до 55°C в течение 2 ч. Затем обеспечивали ее охлаждение до температуры окружающей среды, смесь разбавляли диэтиловым эфиром (10 мл) и гасили поэтапным добавлением воды (0,2 мл), 2 М раствора гидроксида натрия (0,2 мл), воды (0,6 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли и высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,32 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 3,71 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,48 (m, 1H), 0,27 (m, 1H), 0,14 (m, 1H).

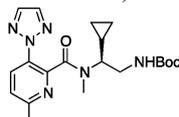
Получение (S)-N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (промежуточного соединения 30b)



К охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 30a (0,27 г, 1,9 ммоль), NATU (0,81 г, 2,1 ммоль) и 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты [полученной, как описано в WO 2011/023578] (0,68 г, 2,1 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли DIPEA (1,7 мл, 9,7 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, а затем остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой и соевым раствором. Органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-100% EtOAc в гептане). Полученный в результате неочищенный продукт растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли к 0,5 М раствору LiOH (0,88 мл, 0,44 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью AcOH, а затем концентрировали in vacuo. Затем остаток повторно растворяли в DCM (5 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-10% метанол в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,29 г).

LCMS (способ G): 0,9 мин, 302 [M+H]<sup>+</sup>.

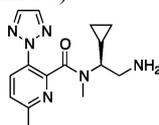
Получение (S)-трет-бутил-(2-циклопропил-2-(N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамидо)этил)карбамата (промежуточного соединения 30c)



К раствору промежуточного соединения 30b (0,29 г, 0,98 ммоль), этил-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2-оксоацетата (0,20 мл, 0,98 ммоль) и трифенилфосфина (0,28 г, 1,1 ммоль) в безводном THF (12 мл) при -10°C медленно добавляли DIAD (0,19 мл, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, а затем добавляли DIAD (0,39 мл, 2,0 ммоль) и трифенилфосфин (0,56 г, 2,1 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Добавляли дополнительные части DIAD (0,39 мл, 2,0 ммоль) и трифенилфосфина (0,56 г, 2,1 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 3 ч. Затем смесь выливали в солевой раствор (12 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вещества концентрировали in vacuo. Остаток повторно растворяли в THF (6 мл) и добавляли 1 М LiOH (12 мл, 0,28 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вещества концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (10 г колонка, 0-100% этилацетат в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,15 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,25 (d, 0,43H), 8,21 (d, 0,57H), 7,90 (s, 0,86H), 7,84 (s, 1,14H), 7,30 (m, 1H), 7,04 (bs, 0,57H), 5,53 (bs, 0,43H), 4,03 (m, 0,43H), 3,66 (m, 0,43H), 3,44 (m, 1H), 3,32 (m, 0,57 H), 3,19 (m, 0,57 H), 3,11 (s, 1,71H), 2,87 (s, 1,29H), 2,63 (m, 3H), 1,48 (s, 3,87 H), 1,38 (s, 5,13H), 1 (m, 1,00H), 0,68 (m, 1H), 0,60 (m, 1,43H), 0,49 (m, 1H), 0,18 (m, 0,57H).

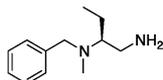
Получение (S)-N-(2-амино-1-циклопропилэтил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (промежуточного соединения 30)



Раствор промежуточного соединения 30с (0,15 г, 0,29 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (3 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, а затем остаток растворяли в 1 М хлористоводородной кислоте (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Водную фазу доводили до pH 12 М раствором гидроксида натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc с последующим экстрагированием IPA/хлороформ (1:9, 10 мл, затем 1:2, 10 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали на Biotage Isolera Four™ (11 г KP-NH колонка, 0-100% EtOAc в гептане с последующим элюированием 0-10% метанол в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (33 мг).

LCMS (способ G): 0,77 мин, 302 [M+H]<sup>+</sup>.

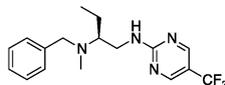
Получение соли D-(-)-винной кислоты и (S)-N<sup>2</sup>-бензил-N<sup>2</sup>-метилбутан-1,2-диамина (1:1) (промежуточного соединения 31а)



Промежуточное соединение 21а (50 г, 0,24 моль) перемешивали в THF (0,42 л) и охлаждали до внутренней температуры 5°C. Добавляли 1 М раствор LiAlH<sub>4</sub> в THF (0,36 л, 0,36 моль). Затем обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды и ее нагревали при 30°C в течение ночи. Через данное время реакционную смесь охлаждали. Добавляли воду (14 мл) с последующим добавлением 15%-го раствора гидроксида натрия (14 мл) и воды (42 мл). Добавляли трет-ВМЕ (52 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Затем смесь фильтровали через Celite® и жидкие вещества концентрировали с получением масла. Масло перемешивали в THF (820 мл) и добавляли D-(-)-винную кислоту (31 г, 0,21 моль) в метаноле (180 мл). Затем смесь нагревали до 60°C и удерживали в течение 1 ч, после чего обеспечивали ее охлаждение снова до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение 1 ч. Продукт фильтровали, промывали с помощью THF (2×333 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (50 г).

LCMS (способ N): 1,09 мин, 193 [M+H]<sup>+</sup>.

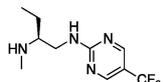
Получение (S)-N<sup>2</sup>-бензил-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>1</sup>-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бутан-1,2-диамина (промежуточного соединения 31b)



Промежуточное соединение 31а (89 г, 260 ммоль) перемешивали в воде (710 мл). Добавляли карбонат калия (108 г, 780 ммоль) при примерно 22-25°C. Добавляли раствор 2-хлор-5-трифторметилпиримидина (45 г, 250 ммоль) в трет-ВМЕ (710 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Органический слой отделяли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (78 г).

LCMS (способ N): 1,91 мин, 339 [M+H]<sup>+</sup>.

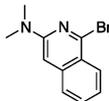
Получение (S)-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>1</sup>-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бутан-1,2-диамина (промежуточного соединения 31)



Промежуточное соединение 31b (26 г, 77 ммоль) и 10%-ный палладий на углеводе (2,6 г, 50 мас.% воды) объединяли в этаноле (200 мл) в атмосфере водорода и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Затем смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в изопропилацетате (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (18,5 г).

LCMS (способ N): 1,65 мин, 249 [M+H]<sup>+</sup>.

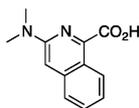
Получение 1-бром-N,N-диметилизохинолин-3-амина (промежуточного соединения 32а)



К раствору 3-амино-1-бромизохинолина (685 мг, 3,1 ммоль) в THF (12 мл) добавляли NaNH (60%-ную дисперсию в масле) (294 мг, 7,4 ммоль). Через 30 мин добавляли подметан (0,46 мл, 7,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Добавляли EtOAc (15 мл) и воду (15 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (25 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (700 мг).

LCMS (способ K): 1,01 мин, 251 [M+H]<sup>+</sup>.

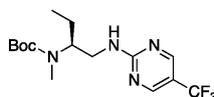
Получение 3-(диметиламино)изохинолин-1-карбоновой кислоты (промежуточного соединения 32)



Смесь промежуточного соединения 32a (50 мг, 0,20 ммоль), N-гидроксисукцинимид (46 мг, 0,40 ммоль), триэтиламина (40 мг, 0,40 ммоль), хантphos (12 мг, 0,02 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 мг, 0,02 ммоль) в DMSO (10 мл) нагревали при 85°C в автоклаве с CO (газ) (200 фунтов/кв. дюйм) в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Celite® и промывали с помощью THF (50 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного остатка, который разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (17 мг).

LCMS (способ L): 0,46 мин, 217 [M+H]<sup>+</sup>.

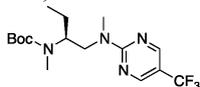
Получение (S)-трет-бутил-метил(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)карбамата(промежуточного соединения 33a)



К раствору промежуточного соединения 31 (300 мг, 1,2 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (3 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (290 мг, 1,3 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (380 мг). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ G): 1,28 мин, 349 [M+H]<sup>+</sup>.

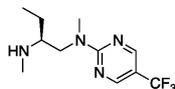
Получение (S)-трет-бутил-метил(1-(метил(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)карбамата (промежуточного соединения 33b)



К раствору промежуточного соединения 33a (100 мг, 0,29 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли гидрид натрия, 60%-ную дисперсию в минеральном масле (23 мг, 0,57 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли подметан (18 мкл, 0,29 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу промывали водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой, соевым раствором и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (101 мг).

LCMS (способ G): 1,40 мин, 363 [M+H]<sup>+</sup>.

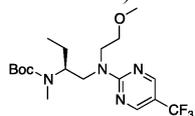
Получение (S)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-N<sup>1</sup>-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бутан-1,2-диамина (промежуточного соединения 33)



Раствор промежуточного соединения 33b (101 мг, 0,29 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (3 мл, 12 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1 М раствором гидроксида натрия. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (72 мг). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ G): 0,80 мин, 264 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-трет-бутил-(1-((2-метоксиэтил)(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)(метил)карбамата (промежуточного соединения 34a)

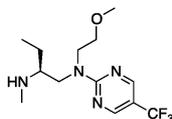


К раствору промежуточного соединения 33a (100 мг, 0,29 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли гидрид натрия, 60%-ную дисперсию в минеральном масле (23 мг, 0,57 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (27 мкл, 0,29 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу промывали водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные

органические вещества промывали водой, соевым раствором и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (126 мг).

LCMS (способ G): 1,42 мин, 408 [M+H]<sup>+</sup>.

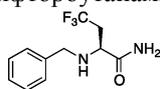
Получение (S)-N<sup>1</sup>-(2-метоксиэтил)-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>1</sup>-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бутан-1,2-диамина (промежуточного соединения 34)



Раствор промежуточного соединения 34b (126 мг, 0,28 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (3 мл, 12 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1 М раствором гидроксида натрия. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (49 мг). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ G): 0,87 мин, 308 [M+H]<sup>+</sup>.

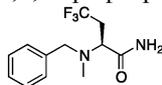
Получение (S)-2-(бензиламино)-4,4,4-трифторбутанамида (промежуточного соединения 35a)



Смесь гидрохлорида (S)-2-амино-4,4,4-трифторбутанамида (508 мг, 2,6 ммоль), бензальдегида (280 мг, 2,6 ммоль) и триэтиламина (280 мг, 2,6 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл) нагревали при 60°C. Через 1 ч добавляли NaBH<sub>4</sub> (300 мг, 7,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 2 ч, после чего обеспечивали ее охлаждение до температуры окружающей среды. Добавляли DCM (20 мл) и воду (20 мл) и фазы разделяли. Органические вещества высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-75% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (467 мг).

LCMS (способ K): 0,65 мин, 247 [M+H]<sup>+</sup>.

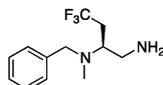
Получение (S)-2-(бензил(метил)амино)-4,4,4-трифторбутанамида (промежуточного соединения 35b)



К смеси промежуточного соединения 35a (430 мг, 1,8 ммоль), 37%-го водного раствора формальдегида (106 мг, 3,5 ммоль) и AcOH (0,11 мл, 1,8 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,89 г, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и фазы разделяли. Органические вещества высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-60% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (431 мг).

LCMS (способ K): 0,75 мин, 261 [M+H]<sup>+</sup>.

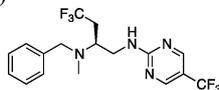
Получение (S)-N<sup>2</sup>-бензил-4,4,4-трифтор-N<sup>2</sup>-метилбутан-1,2-диамина (промежуточного соединения 35c)



LiAlH<sub>4</sub> (203 мг, 5,3 ммоль) суспендировали в THF (8 мл) и нагревали при 50°C в течение 18 ч. Затем обеспечивали его охлаждение до температуры окружающей среды и добавляли раствор промежуточного соединения 35b (431 мг, 1,7 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2,5 ч, а затем охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли воду (0,25 мл) с последующим добавлением 2 М раствора гидроксида натрия (0,25 мл) и воды (0,75 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-10% раствор аммиака в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (120 мг).

LCMS (способ L): 2,09 мин, 247 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение (S)-N<sup>2</sup>-бензил-4,4,4-трифтор-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>1</sup>-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бутан-1,2-диамина (промежуточного соединения 35d)

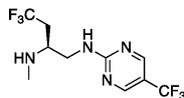


Смесь промежуточного соединения 35c (120 мг, 0,49 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (93 мг, 0,51 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,97 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали при 60°C в течение 2 ч. Добавляли EtOAc (10 мл) и воду (10 мл) и фазы разделяли. Органические вещества высушивали над MgSO<sub>4</sub>,

фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (153 мг).

LCMS (способ К): 0,99 мин, 393 [M+H]<sup>+</sup>.

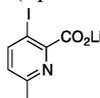
Получение (S)-4,4,4-трифтор-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>1</sup>-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бутан-1,2-диамина (промежуточного соединения 35)



К раствору промежуточного соединения 35d (153 мг, 0,39 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли 10%-ный палладий на угле (25 мг). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Добавляли дополнительный 10%-ный палладий на угле (50 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение дополнительных 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-2,5% метанол в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (70 мг).

LCMS (способ К): 0,75 мин, 303 [M+H]<sup>+</sup>.

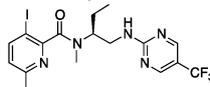
Получение 3-йод-6-метилпиколината лития (промежуточного соединения 36a)



К раствору метил-3-йод-6-метилпиколината (0,5 г, 1,7 ммоль) в метаноле (10 мл) и THF (5 мл) добавляли 1 M LiOH (3,4 мл, 3,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток подвергали азеотропной перегонке из метанола (2×10 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,5 г). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

LCMS (способ G): 0,38 мин, 264 [M+H]<sup>+</sup>.

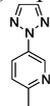
Получение (S)-3-йод-N,6-диметил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида (промежуточного соединения 36)



К раствору промежуточного соединения 36a (0,5 г, 1,7 ммоль) и промежуточного соединения 31 (0,42 г, 1,7 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (0,72 г, 1,88 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,81 мл, 4,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл) и промывали водой. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (100 г колонка, 10-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (0,73 г).

LCMS (способ G): 1,21 мин, 495 [M+H]<sup>+</sup>.

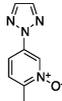
Получение 2-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (промежуточного соединения 37a)



5-Бром-2-метилпиридин (124 г, 720 ммоль), 1H-1,2,3-триазол (210 мл, 3600 ммоль), рац-транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (26,0 г, 183 ммоль), порошок меди (46 г, 720 ммоль) и карбонат калия (200 г, 720 ммоль) объединяли в NMP (250 мл). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до 50-90°C и ее разбавляли водой (600 мл). Затем смесь добавляли к перемешиваемой смеси воды (1900 мл) и концентрированного раствора аммиака (124 мл). Добавляли трет-ВМЕ (600 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем фильтровали, промывали с помощью трет-ВМЕ (300 мл). Двухфазный фильтрат отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью трет-ВМЕ (2×500 мл) и органические вещества объединяли и непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS (способ N): 1,67 мин, 161 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 1-оксида 2-метил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридина (промежуточного соединения 37b)

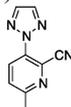


К раствору промежуточного соединения 37a в трет-ВМЕ добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (≤77%, 156 г, 670 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Затем смесь нагревали до 45-50°C. Добавляли триэтиламин (4 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем смесь подвергали азеотропному высушиванию с добавлениями трет-ВМЕ. Затем смесь охла-

ждали до 10-20°C и неочищенный твердый продукт фильтровали, промывали с помощью трет-ВМЕ (300 мл) и высушивали. Неочищенный продукт перемешивали в IPA (680 мл) и нагревали до температуры возврата флегмы с обеспечением растворения. Затем обеспечивали охлаждение смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до примерно 5°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали, промывали с помощью холодного IPA (95 мл) и трет-ВМЕ (160 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (62,5 г).

LCMS (способ N): 1,56 мин, 177 [M+H]<sup>+</sup>.

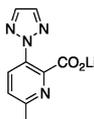
Получение 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинонитрила (промежуточного соединения 37c)



Триметилсилилцианид (56,3 г, 568 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 37b (50,0 г, 284 ммоль) в DCM (250 мл) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем охлаждали до 10°C. Добавляли бензоилхлорид (59,8 г, 425 ммоль) и смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь выливали в насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (750 мл). Добавляли триэтиламин (7,5 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Данный материал перемешивали в гексане (504 мл) и этилацетате (56 мл) в течение ночи. Продукт фильтровали, промывали гексаном (100 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (48,7 г).

LCMS (способ N): 1,99 мин, 186 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение литиевой соли 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты (1:1) (промежуточного соединения 37)



Моногидрат гидроксида лития (16,5 г, 393 ммоль) в воде (130 мл) добавляли к промежуточному соединению 37c (66,1 г, 357 ммоль) в теплом IPA (460 мл) и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь подвергали азеотропному высушиванию с добавлениями IPA. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Продукт фильтровали, промывали с помощью IPA и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (67,8 г).

LCMS (способ N): 1,42 мин, 205 [M+H]<sup>+</sup>.

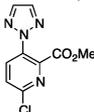
Получение 2-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (промежуточного соединения 38)



Суспензию 2-фтор-6-иодбензойной кислоты (300 мг, 1,1 ммоль), (1R,2R)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (32 мг, 0,23 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (735 мг, 2,3 ммоль), 1H-1,2,3-триазола (0,13 мл, 2,3 ммоль), воды (0,01 мл) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали в атмосфере азота в течение 10 мин. Добавляли CuI (10,7 мг, 0,06 ммоль) и смесь дополнительно дегазировали в атмосфере азота в течение 10 мин. Пробирку для проведения реакций под давлением герметизировали и смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь гасили с помощью 13 вес.% NaCl в 2,5 М хлористоводородной кислоте (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-75% (10% AcOH в EtOAc) в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (140 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, MeOD) 7,94 (s, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,29 (m, 1H).

Получение метил-6-хлор-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколината (промежуточного соединения 39a)

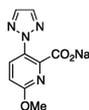


К перемешанной суспензии 3-бром-6-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (3,6 г, 15 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) добавляли (1R,2R)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (220 мг, 1,5 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 г, 31 ммоль), 1H-1,2,3-триазол (2,1 г, 31 ммоль), воду (0,3 мл) и смесь дегазировали в атмосфере азота в течение 10 мин. Добавляли CuI (295 мг, 1,6 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды и ее концентрировали

in vacuo. К остатку добавляли MeOH (20 мл) и смесь подкисляли до pH 2 6 н. хлористоводородной кислотой (примерно 6 мл) и концентрировали in vacuo. К остатку добавляли MeOH (20 мл) и концентрировали in vacuo (×2). Остаток растворяли в MeOH (15 мл) и DCM (35 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли TMS-диазометан (39 мл, 77 ммоль) (на протяжении 15 мин) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (100 г колонка, 10-80% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (1,8 г).

LCMS (способ G): 1,03 мин, 239 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение 6-метокси-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколината натрия (промежуточного соединения 39)

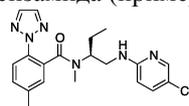


Суспензию промежуточного соединения 39a (100 мг, 0,38 ммоль) в растворе NaOMe (5,4 М в MeOH; 2 мл, 10,8 ммоль) нагревали в микроволновом реакторе в течение 10 мин при 100°C. Реакционную смесь концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (110 мг). Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки в последующих реакциях.

<sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,12 (s, 2H), 8,05 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,08 (s, 3H).

Синтез примеров.

Путь 1. Стандартная процедура для получения примеров посредством восстановительного аминирования, как показано в качестве примера для получения (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,5-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 1)

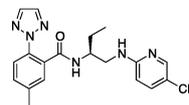


NaHCO<sub>3</sub> (0,26 г, 3,1 ммоль), промежуточное соединение 1 (0,60 г, 2,1 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (0,97 г, 2,3 ммоль) перемешивали в безводном DCM (10 мл) в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным водным тиосульфатом натрия. После энергичного перемешивания в течение 1 ч два слоя отделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в DCE (10 мл), добавляли 5-хлорпиридин-2-амин (0,27 г, 2,1 ммоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,88 г, 4,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (10 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 2%-ным метанольным аммиаком). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Waters, кислотные условия (0,1% муравьиная кислота), Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм колонка, 40-80% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (145 мг).

LCMS (способ A): 2,11 мин, 399 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 375 K) 8,03-7,89 (m, 3H), 7,79 (bd, 0,15H), 7,77-7,66 (m, 1H), 7,43 (dd, 0,85H), 7,40-7,24 (m, 1,3H), 6,98 (bs, 0,85H), 6,58 (d, 0,85H), 6,44 (bs, 0,15H), 6,31 (bs, 0,85H), 4,56 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 0,15H), 2,84 (s, 0,45H), 2,64 (m, 2,55H), 2,38 (s, 2,7H), 2,19 (m, 0,3H), 1,63 (m, 1,7H), 0,97 (t, 3H), 0,67 (bs, 0,15H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 2)

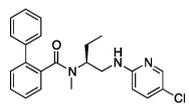


Указанное в заголовке соединение (98 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 1 (0,65 г, 2,4 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амин (0,30 г, 2,4 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством перекристаллизации из MeCN.

LCMS (способ A): 1,73 мин, 385/387 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 289 K) 8,16 (d, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 0,90 (t, 3H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 3)

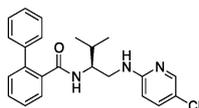


Указанное в заголовке соединение (63 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 2 (0,50 г, 1,8 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амин (0,23 г, 1,8 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, градиент 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,33 мин, 394/396 [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,94 (bs, 0,62H), 7,76 (bs, 0,29H), 7,55-7,27 (m, 9,4H), 7,21-7,02 (m, 1,21H), 6,51 (d, 0,48H), 6,40 (bd, 0,32H), 6,17 (bs, 0,68H), 4,50 (bm, 0,82H), 3,30 (bm, 1,82H), 2,93 (bs, 0,85H), 2,71 (s, 1,15H), 2,56 (bm, 0,18H), 2,47-2,40 (m, 2,05H), 1,48 (bm, 0,59H), 1,34 (bm, 0,54H), 0,62 (bt, 1,95H), 0,46 (bs, 1,05H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 4)

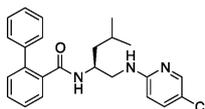


Указанное в заголовке соединение (0,10 г) получали в виде стекла из промежуточного соединения 3 (0,27 г, 0,96 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амин (0,13 г, 0,98 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, диэтиловый эфир).

LCMS (способ А): 2,31 мин, 394/396 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,98 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,52-7,46 (td, 1H), 7,46-7,27 (m, 9H), 6,56 (t, 1H), 6,53 (dd, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 0,77 (t, 6H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-4-метилпентан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 5)

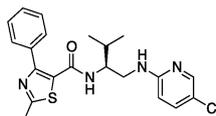


Указанное в заголовке соединение (0,91 г) получали в виде стекла из промежуточного соединения 4 (0,10 г, 0,31 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амин (65 мг, 0,51 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 10-40% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,41 мин, 408/410 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,93 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,43-7,29 (m, 8H), 6,34 (d, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,04 (bt, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,79 (d, 3H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид (примера 6)

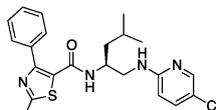


Указанное в заголовке соединение (53 мг) получали в виде стекла из промежуточного соединения 5 (0,20 г, 0,66 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амин (68 мг, 0,53 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 10-40% EtOAc в изогексане), затем дополнительно очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, диэтиловый эфир).

LCMS (способ А): 2,17 мин, 415/417 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,04 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,39-7,34 (bm, 3H), 6,67 (t, 1H), 6,54 (dd, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 0,87 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-4-метилпентан-2-ил)-2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид (примера 7)

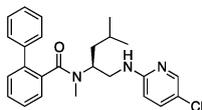


Указанное в заголовке соединение (71 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 6 (0,26 г, 0,82 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амин (0,11 г, 0,88 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, диэтиловый эфир).

LCMS (способ А): 2,32 мин, 429 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) 7,85 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,45 (t, 1H), 6,20 (dd, 1H), 3,82 (bm, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,92 (m, 1H), 0,53 (d, 6H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-4-метилпентан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (примера 8)

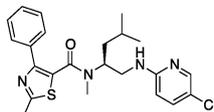


Указанное в заголовке соединение (94 мг) получали из промежуточного соединения 7 (0,46 г, 1,47 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амина (0,17 г, 1,32 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, диэтиловый эфир).

LCMS (способ А): 2,72 мин, 422/424 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) 8,15-8,04 (m, 0,61H), 7,96 (d, 0,05H), 7,79 (d, 0,12H), 7,73-7,43 (m, 9,76H), 7,40 (bm, 0,12H), 7,14-7,04 (m, 0,6H), 7,00 (bt, 0,54H), 6,94 (td, 0,13H), 6,86 (dd, 0,15H), 6,79 (bm, 0,05H), 6,72 (d, 0,65H), 6,62 (bd, 0,12H), 6,53 (d, 0,05H), 6,35 (bm, 0,05H), 4,97 (bm, 0,6H), 4,80 (bs, 0,05H), 3,63-3,45 (m, 1H), 3,38 (m, 0,84H), 3,13 (m, 0,15H), 3,00 (m, 0,18H), 2,89 (s, 0,6H), 2,84 (s, 0,15H), 2,61 (s, 0,45H), 2,46 (s, 1,8H), 1,84 (bm, 0,12H), 1,65 (bm, 0,21H), 1,42 (bm, 0,3H), 1,32 (bm, 0,87H), 1,15 (bm, 0,6H), 1,04 (bm, 0,87H), 0,94-0,79 (m, 4,08H), 0,79-0,70 (dd, 1,8H), 0,67 (d, 0,15H), -0,00 (m, 0,18H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-4-метилпентан-2-ил)-N,2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамида (примера 9)

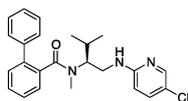


Указанное в заголовке соединение (69 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 8 (0,26 г, 0,8 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амина (94 мг, 0,73 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, диэтиловый эфир), а затем дополнительно очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, трет-ВМЕ).

LCMS (способ А): 2,60 мин, 443/445 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) 7,94 (dd, 0,5H), 7,75 (dd, 0,5H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 6,96 (t, 0,5H), 6,86 (t, 0,5H), 6,53 (dd, 0,5H), 6,48 (dd, 0,5H), 4,90 (bm, 0,5H), 3,81 (m, 0,5H), 3,50-3,42 (m, 0,5H), 3,42-3,35 (m, 0,5H), 3,27 (m, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,89 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,53 (s, 1,5H), 2,52 (s, 1,5H), 1,48 (m, 0,5H), 1,41-1,15 (m, 2H), 0,94 (d, 1,5H), 0,88 (d, 1,5H), 0,56 (m, 0,5H), 0,51 (d, 2H), 0,45 (d, 2H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (примера 10)

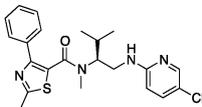


Указанное в заголовке соединение (52 мг) получали из промежуточного соединения 9 (0,38 г, 1,3 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амина (94 мг, 0,73 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, трет-ВМЕ).

LCMS (способ А): 2,58 мин, 408/410 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) 7,68 (d, 0,82H), 7,60 (bd, 0,18H), 7,54 (d, 0,18H), 7,38 (dd, 0,18H), 7,30 (bdd, 0,18H), 7,28-6,98 (m, 8,82H), 6,77-6,66 (m, 0,82H), 6,58-6,47 (bm, 0,82H), 6,34-6,19 (bm, 0,82H), 6,10 (bd, 0,18H), 4,09 (bm, 0,36H), 3,92 (bs, 0,18H), 3,39-3,20 (bm, 0,82H), 3,10-3,01 (bm, 0,82H), 2,83-2,82 (m, 0,18H), 2,66-2,59 (td, 0,18H), 2,51 (s, 0,36H), 2,12 (s, 2,02H), 1,72 (bs, 0,18H), 1,32 (bs, 0,82H), 1,11-1,04 (bm, 0,18H), 1,00 (bm, 0,18H), 0,74 (bs, 0,36H), 0,66 (d, 2,46H), 0,55 (bs, 0,18H), 0,49 (bm, 0,18H), 0,42 (d, 0,54H), -0,01 (d, 2,46H), -0,42 (d, 0,54H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамида (примера 11)



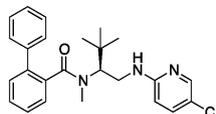
Указанное в заголовке соединение (45 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 10 (0,40 г, 1,26 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амина (98 мг, 0,77 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г

колонка, трет-ВМЕ).

LCMS (способ А): 2,40 мин, 429/431 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,93 (bs, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,46-7,28 (m, 4H), 6,64-6,36 (bs, 1H), 6,33-6,13 (bm, 1H), 4,42 (bs, 0,5 H), 3,61-3,41 (m, 2H), 2,67 (bs, 6H), 1,91 (bs, 0,5H), 1,15-0,68 (bm, 6H), 0,46 (bm, 1H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3,3-диметилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 12)

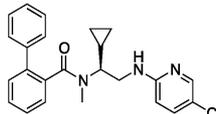


Указанное в заголовке соединение (59 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 11 (0,30 г, 0,95 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амина (0,12 г, 0,92 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Waters, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм колонка, 5-95% MeCN в воде).

LCMS (способ А): 2,71 мин, 422 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 8,40 (s, 0,1H), 7,98 (bm, 0,1H), 7,94 (d, 0,9H), 7,89 (bm, 0,1H), 7,83 (bm, 0,1H), 7,58 (bm, 0,2H), 7,50-7,24 (m, 9,4H), 7,07 (bs, 0,9H), 6,52 (d, 0,9H), 5,99 (bm, 0,3H), 4,68 (bs, 0,9H), 3,65-3,39 (m, 1,8H), 2,96 (bs, 0,1H), 2,84 (bs, 0,1H), 2,60 (bs, 0,1H), 2,55 (bs, 2,7H), 2,46 (bs, 0,3H), 0,85 (bs, 8,1H), 0,62 (bs, 0,9H).

Получение (S)-N-(2-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропилэтил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 13)

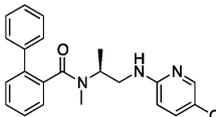


Указанное в заголовке соединение (0,16 г) получали из промежуточного соединения 12 (0,67 г, 2,3 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амина (0,29 г, 2,3 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Waters, кислотные условия (0,1% муравьиная кислота), Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм колонка, 5-95% MeCN в воде).

LCMS (способ А): 2,38 мин, 406 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 8,05 (s, 0,2H), 7,72 (s, 0,8H), 7,55 (s, 0,2H), 7,35-7,06 (m, 9H), 6,92 (m, 1H), 6,29 (d, 0,8H), 6,12 (bd, 0,2H), 5,95 (bs, 0,8H), 3,63 (m, 0,8H), 3,25 (m, 2H), 3,08 (bm, 0,2H), 2,68 (bm, 1H), 2,65 (bs, 0,6H), 2,35 (s, 2,4H), 0,66 (bm, 0,8H), 0,28 (m, 1H), 0,04 (m, 1,2H), -0,30 (bm, 1H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)пропан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 14)

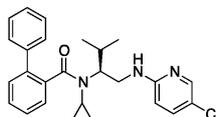


Указанное в заголовке соединение (0,17 г) получали в виде смолы из промежуточного соединения 13 (0,48 г, 1,8 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амина (0,23 г, 1,8 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,09 мин, 380/382 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,93 (bs, 0,4H), 7,71 (bs, 0,49H), 7,54-7,28 (m, 8,58H), 7,22 (bm, 0,76H), 7,04 (bm, 0,78H), 6,52 (bd, 0,49H), 6,40 (bd, 0,68H), 6,22 (bs, 0,82H), 4,65 (bm, 0,45H), 3,60 (bm, 0,64H), 3,27 (bm, 0,74H), 3,12 (bm, 0,46H), 3,04-2,85 (bm, 0,82H), 2,70 (bs, 1,2H), 2,55 (m, 0,18H), 2,46 (bs, 0,3H), 2,42 (bs, 1,02H), 0,91 (bm, 1,9H), 0,32 (bs, 1,29H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 15)

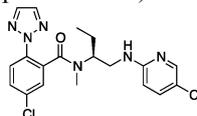


Указанное в заголовке соединение (0,12 г) получали в виде смолы из промежуточного соединения 14 (0,36 г, 1,1 ммоль) и 5-хлорпиридин-2-амина (0,14 г, 1,1 ммоль) с применением способа, описанного для пути 1. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-70% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,79 мин, 434/436 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,94 (d, 1H), 7,54-7,28 (m, 10H), 6,45 (d, 1H), 5,91 (bs, 1H), 3,74-3,48 (bm, 3H), 2,30-2,11 (m, 2H), 0,95 (d, 3H), 0,57 (d, 3H), 0,37-0,15 (m, 4H).

Путь 2. Стандартная процедура для получения примеров посредством реакции сочетания с образованием амида, как показано в качестве примера для получения (S)-6-хлор-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 16)

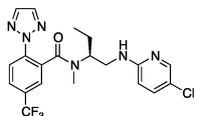


К раствору 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (91 мг, 0,41 ммоль) [полученной, как описано в WO 2011/050198], промежуточного соединения 15 (0,12 г, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,32 мл, 1,8 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли HATU (0,15 г, 0,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в метаноле (10 мл). Его очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (2 г колонка, промывание 10 объемами колонки метанола, затем элюирование 2%-ным метанольным аммиаком). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-5%-ный раствор аммиака в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг).

LCMS (способ А): 2,26 мин, 419/421 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,11 (m, 1,21H), 8,06 (s, 0,76H), 8,00 (bm, 0,18H), 7,96 (bd, 0,42H), 7,89 (bd, 0,42H), 7,77 (d, 0,29H), 7,72 (d, 0,33H), 7,71-7,61 (m, 0,65H), 7,51-7,37 (m, 1,4H), 7,27 (dd, 0,1H), 7,04 (d, 0,9H), 6,98 (m, 0,65H), 6,88 (s, 0,1H), 6,65 (s, 0,1H), 6,64-6,53 (bm, 0,84H), 6,49 (d, 0,35H), 6,45 (dd, 0,1H), 6,23 (d, 0,1H), 6,13 (bs, 0,1H), 4,62 (bm, 0,48H), 4,45 (bs, 0,12H), 3,63 (bs, 0,1H), 3,56-3,35 (m, 1,65H), 3,32-3,31 (m, 0,9H), 3,12-2,95 (m, 0,4H), 2,87 (s, 0,24H), 2,80 (s, 0,75H), 2,66 (s, 1,59H), 1,64 (bm, 0,27H), 1,55 (m, 0,87H), 1,36 (s, 0,42H), 1,27 (m, 0,3H), 0,95 (t, 1,65H), 0,83 (t, 0,21H), 0,75 (m, 0,27H), 0,47 (t, 0,78H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензамида (примера 17)

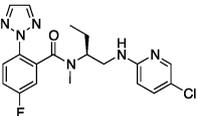


Указанное в заголовке соединение (39 мг) получали в виде смолы из 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислоты (50 мг, 0,19 ммоль) [полученной, как описано в WO 2012/085857] и промежуточного соединения 15 (63 мг, 0,19 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-10% метанол в DCM).

LCMS (способ А): 2,41 мин, 453/455 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,34 (dd, 0,12H), 8,16-8,11 (m, 0,88H), 8,07-7,92 (s, 0,25H), 8,14 (m, 1,44H), 8,00 (m, 1,64H), 7,82 (ddd, 0,25H), 7,71 (bs, 0,12H), 7,69 (d, 0,27H), 7,65 (bd, 0,12H), 7,60 (dd, 0,10H), 7,51-7,38 (m, 1,44H), 7,35 (dd, 0,25H), 7,26 (dd, 0,10H), 7,03 (t, 0,51H), 6,91 (t, 0,24H), 6,70-6,95 (m, 0,23H), 6,57 (dd, 0,65H), 6,44 (dd, 0,25H), 6,21 (dd, 0,14H), 4,67 (bm, 0,59H), 4,48 (bm, 0,16H), 3,64-3,35 (m, 1,71H), 3,26-3,11 (m, 0,45H), 3,06 (m, 0,26H), 2,91 (s, 0,30H), 2,84 (s, 0,75H), 2,64 (m, 1,95H), 1,67 (m, 0,33H), 1,56 (m, 1,25H), 1,30 (m, 0,25H), 0,99 (m, 1,95H), 0,81 (m, 0,30H), 0,46 (t, 0,75H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-фтор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 18)

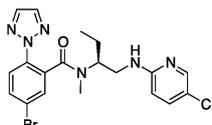


Указанное в заголовке соединение (115 мг) получали в виде смолы из 5-фтор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (75 мг, 0,33 ммоль) [полученной, как описано в WO 2012/145581] и промежуточного соединения 15 (70 мг, 0,36 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-60% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,09 мин, 403/405 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,09 (bm, 1,12H), 8,03 (bs, 0,8H), 7,96 (bs, 0,5H), 7,88 (bm, 0,52H), 7,76 (dd, 0,42H), 7,70 (d, 0,4H), 7,53-7,34 (bm, 1,62H), 7,34-7,19 (bm, 0,83H), 6,96 (bm, 1,27 H), 6,80 (dd, 0,85H), 6,58 (d, 0,28H), 6,48 (d, 0,28H), 6,25 (d, 0,11H), 4,61 (t, 0,45H), 4,46 (bs, 0,10H), 3,64 (bs, 0,15H), 3,41 (m, 1,32H), 3,29 (m, 0,63H), 3,10-2,84 (m, 0,45H), 2,85 (s, 0,10H), 2,79 (s, 0,81H), 2,70 (s, 0,36H), 2,67 (bs, 1,73H), 1,72-1,46 (m, 1,30H), 1,35-1,20 (m, 0,45H), 0,93 (t, 1,73H), 0,84 (bt, 0,32H), 0,74 (m, 0,25H), 0,48 (t, 0,85H).

Получение (S)-5-бром-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) бензамида (примера 19)

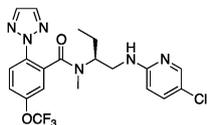


Указанное в заголовке соединение (59 мг) получали в виде смолы из 5-бром-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (97 мг, 0,36 ммоль) [полученной, как описано в WO 2008/147518] и промежуточного соединения 15 (70 мг, 0,33 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-70% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,36 мин, 463/465 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,16-8,11 (m, 0,82H), 8,10 (s, 0,15H), 8,09-7,99 (m, 1H), 7,96 (m, 0,52H), 7,92 (bd, 0,07H), 7,86-7,73 (m, 1,44H), 7,71 (d, 0,28H), 7,65 (d, 0,07H), 7,61 (dd, 0,28H), 7,58 (bs, 0,12H), 7,50 (d, 0,09H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,27 (dd, 0,06H), 7,23-7,18 (m, 0,85H), 7,02-6,92 (m, 0,92H), 6,63-6,53 (d, 1H), 6,49 (d, 0,24H), 6,23 (d, 0,09H), 4,62 (bm, 0,51H), 4,45 (bm, 0,2H), 3,63 (bm, 0,06H), 3,56-3,33 (m, 1,35H), 3,28 (m, 0,28H), 3,23-3,07 (bm, 0,21H), 3,02 (m, 0,27H), 2,87 (s, 0,18H), 2,80 (s, 0,81H), 2,70 (s, 0,21H), 2,66 (bs, 1,86H), 1,65 (bm, 0,3H), 1,55 (m, 0,99H), 1,34-1,21 (m, 0,5H), 0,99-0,91 (t, 1,92H), 0,84 (m, 0,27 H), 0,76 (m, 0,29H), 0,47 (t, 0,79H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметокси)бензамида (примера 20)

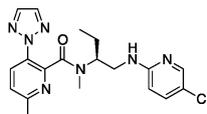


Указанное в заголовке соединение (110 мг) получали в виде твердого вещества из 2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметокси)бензойной кислоты (98 мг, 0,36 ммоль) [полученной, как описано в WO 2012/085857] и промежуточного соединения 15 (70 мг, 0,33 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-60% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,47 мин, 469/471 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР 400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,18 (d, 0,11H), 8,13 (m, 0,82H), 8,12-8,05 (m, 1,25H), 8,00 (d, 0,51H), 7,95 (bd, 0,45H), 7,90 (d, 0,09H), 7,72 (dd, 0,27H), 7,63 (m, 0,92H), 7,41 (m, 1,48H), 7,34 (bd, 0,09H), 7,27 (dd, 0,09H), 6,98 (m, 1,53H), 6,55 (m, 1,3H), 6,22 (d, 0,09H), 4,63 (bm, 0,46H), 4,46 (bm, 0,1H), 3,64 (bm, 0,09H), 3,57-3,33 (m, 1,51H), 3,28 (m, 0,35H), 3,20 (m, 0,09H), 3,16-2,95 (m, 0,27H), 2,87 (s, 0,24H), 2,81 (s, 0,81H), 2,66 (m, 1,95H), 1,65 (bs, 0,24H), 1,55 (m, 1,11H), 1,29 (m, 0,39H), 0,96 (t, 1,83H), 0,91-0,77 (m, 0,63H), 0,47 (t, 0,93H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 21)

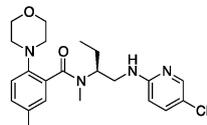


Указанное в заголовке соединение (42 мг) получали в виде смолы из 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты (87 мг, 0,36 ммоль) [полученной, как описано в WO 2010/063662] и промежуточного соединения 15 (70 мг, 0,33 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Waters, кислотные условия (0,1% муравьиная кислота), Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм колонка, 35-65% MeCN в воде).

LCMS (способ А): два пика при 1,79 и 1,98 мин, 400/402 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,24 (d, 0,5H), 8,22 (d, 0,5H), 8,12 (m, 2H), 7,99 (dd, 0,5H), 7,73 (d, 0,5H), 7,51 (dd, 0,5H), 7,48 (dd, 0,5H), 7,46 (dd, 0,5H), 7,34 (dd, 0,5H), 6,79 (bt, 0,5H), 6,60 (t, 0,5H), 6,55 (dd, 0,5H), 6,34 (d, 0,5H), 4,54 (m, 0,5H), 3,65 (m, 0,5H), 3,34-3,21 (m, 2H), 2,85 (s, 1,5H), 2,71 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,48 (s, 1,5H), 1,71-1,38 (m, 2H), 0,95 (t, 1,5H), 0,77 (t, 1,5H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,5-диметил-2-морфолинобензамида (примера 22)



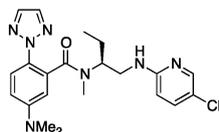
Указанное в заголовке соединение (54 мг) получали в виде стекла из промежуточного соединения 27 (90 мг, 0,41 ммоль) и промежуточного соединения 15 (120 мг, 0,41 ммоль) с применением способа,

описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-5%-ный раствор аммиака в DCM).

LCMS (способ А): 2,21 мин, 417/419 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,95 (bd, 0,6H), 7,83 (bs, 0,35H), 7,77 (bs, 0,35H), 7,42 (dd, 0,6H), 7,35 (dd, 0,42H), 7,14 (dd, 0,58H), 7,06-6,99 (m, 0,99H), 6,93 (bd, 0,35H), 6,88 (bd, 0,35H), 6,64 (bs, 0,35H), 6,58 (d, 0,66H), 6,45 (d, 0,54H), 6,38 (bt, 0,51H), 6,24 (bs, 0,35H), 4,67 (bs, 0,7H), 3,77-3,32 (bm, 6,72H), 3,29-2,98 (bm, 2,09H), 2,87-2,66 (s, 1,1H), 2,74 (bm, 1,05H), 2,59 (bm, 2,28H), 2,25 (bs, 2,04H), 2,00 (s, 0,65H), 1,64 (bm, 2,01H), 1,00 (bt, 1,95H), 0,86 (bt, 1,05H), 0,74 (bm, 0,36H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-(диметиламино)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 23)

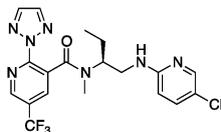


Указанное в заголовке соединение (45 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 16 (84 мг, 0,62 ммоль) и промежуточного соединения 15 (117 мг, 0,36 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-10%-ный метанол в DCM).

LCMS (способ А): 2,18 мин, 428/430 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,03-7,96 (bm, 0,60H), 7,96-7,93 (bm, 0,83H), 7,92 (s, 0,15H), 7,91 (bs, 0,72H), 7,80 (d, 0,12H), 7,74 (d, 0,12H), 7,72-7,64 (m, 0,43H), 7,56 (bd, 0,43H), 7,51-7,47 (dd, 0,45H), 7,47-7,38 (dd, 0,52H), 7,33 (dd, 0,13H), 7,30 (dd, 0,22H), 6,98-6,78 (m, 1,50H), 6,73 (d, 0,03H), 6,67 (dd, 0,33H), 6,60-6,40 (m, 1,20H), 6,43 (d, 0,35H), 6,38 (d, 0,35H), 6,26 (m, 0,52H), 4,63 (bm, 0,50H), 4,48 (bs, 0,15H), 3,76 (bm, 0,13H), 3,52 (bm, 0,56H), 3,40 (bm, 0,80H), 3,31 (bm, 0,50H), 3,08 (m, 0,12H), 3,03-2,94 (m, 1,86H), 2,91 (bs, 2,32H), 2,84 (s, 1,24H), 2,82 (s, 0,30H), 2,75 (s, 0,80H), 2,63 (m, 1,86H), 2,19 (s, 0,15H), 1,62 (m, 0,48H), 1,50 (m, 0,84H), 1,36 (s, 0,84 H), 1,30-1,17 (bm, 0,55H), 0,90 (bm, 2,13H), 0,51 (bm, 0,87H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамида (примера 24)

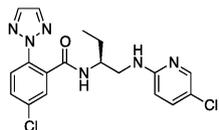


Указанное в заголовке соединение (49 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 17 (93 мг, 0,36 ммоль) и промежуточного соединения 15 (70 мг, 0,33 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Waters, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм колонка, 20-50% MeCN в воде).

LCMS (способ А): 2,14 мин, 454/456 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 9,12-9,04 (bm, 0,75H), 8,95 (m, 0,27H), 8,39 (bs, 0,12H), 8,29 (bd, 0,12H), 8,27-8,22 (m, 0,81H), 8,22-8,16 (m, 1,2H), 8,01 (bdd, 0,9H), 7,95 (bd, 0,44H), 7,70 (dd, 0,27H), 7,62 (dd, 0,09H), 7,50-7,40 (bdd, 0,63H), 7,37 (dd, 0,23H), 7,26 (dd, 0,12H), 7,04 (bt, 0,47H), 6,88 (t, 0,3H), 6,71-6,62 (m, 0,21H), 6,59-6,53 (d, 0,68H), 6,45 (dd, 0,27H), 6,25 (dd, 0,12H), 4,64 (bm, 0,43H), 4,41 (bs, 0,15H), 3,59 (bm, 0,09H), 3,52-3,35 (m, 1,39H), 3,19 (m, 0,4H), 3,10 (m, 0,28H), 2,92 (s, 0,27H), 2,85 (s, 0,81H), 2,72 (m, 1,92H), 1,67 (bm, 0,21H), 1,59 (m, 1,23H), 1,41-1,28 (m, 0,29H), 0,99 (m, 2,06H), 0,88 (m, 0,23H), 0,81 (t, 0,39H), 0,49 (t, 0,85H).

Получение (S)-6-хлор-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 25)

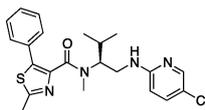


Указанное в заголовке соединение (53 мг) получали в виде твердого вещества из 5-хлор-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (56 мг, 0,25 ммоль) [полученной, как описано в WO 2011/050198] и промежуточного соединения 18 (70 мг, 0,23 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством растирания в порошок с MeCN.

LCMS (способ А): 1,92 мин, 405/407 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,34 (d, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,55 (dd, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 0,92 (m, 3H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметил-5-фенилтиазол-4-карбоксамид (примера 26)

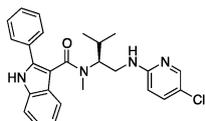


Указанное в заголовке соединение (89 мг) получали в виде смолы из 2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоновой кислоты (120 мг, 0,53 ммоль) и промежуточного соединения 19 (120 мг, 0,53 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Waters, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм колонка, 5-95% MeCN в воде).

LCMS (способ А): 2,30 мин, 429 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 8,13 (s, 0,5H), 7,95 (bs, 1H), 7,86 (bs, 0,5H), 7,56-7,43 (m, 1,5H), 7,43-7,24 (m, 4H), 6,49 (d, 0,5H), 6,31 (m, 0,5H), 6,07 (bs, 0,5H), 4,39 (m, 0,5H), 3,67-3,28 (m, 2,5H), 2,85 (s, 1,5H), 2,69 (m, 3H), 2,62 (s, 1,5H), 1,97 (m, 0,5H), 1,80 (m, 0,5H), 1,05 (d, 1,5H), 0,88 (m, 3H), 0,64 (d, 1,5H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-фенил-1Н-индол-3-карбоксамида (примера 27)

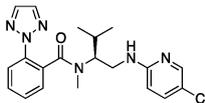


Указанное в заголовке соединение (89 мг) получали в виде твердого вещества из 2-фенил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты (300 мг, 0,88 ммоль) и промежуточного соединения 19 (200 мг, 0,88 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-50% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,83 мин, 447 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 375 К) 7,95 (bs, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,48-7,29 (m, 7 H), 7,14 (td, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,57 (bs, 1H), 6,24 (bs, 1H), 4,61 (bm, 1H), 3,57 (bs, 2H), 2,67 (bs, 3H), 1,97 (bs, 1H), 1,09 (bs, 3H), 0,96 (bs, 3H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 28)

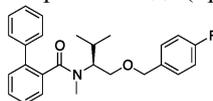


Указанное в заголовке соединение (91 мг) получали в виде твердого вещества из 2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты (100 мг, 0,53 ммоль) и промежуточного соединения 19 (120 мг, 0,53 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Реакционную смесь выливали в воду и твердое вещество собирали посредством фильтрации. Его очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 10-70% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): два пика при 2,12 и 2,21 мин, 399 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 375 К) 8,00 (m, 2,8H), 7,94-7,80 (m, 1H), 7,58 (td, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,35 (bd, 0,1H), 7,25 (bd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,39 (bm, 0,1H), 6,16 (bs, 1H), 4,35 (td, 0,9H), 3,64 (dt, 0,9H), 3,50 (m, 1H), 3,23 (m, 0,1H), 2,95 (bs, 0,3H), 2,70 (s, 2,7H), 2,02 (m, 0,9H), 1,80 (bm, 0,1H), 1,08 (d, 2,7H), 1,01 (d, 3H), 0,90 (bm, 0,3H), 0,68 (bm, 0,1H).

Путь 3. Стандартная процедура для получения примеров посредством нуклеофильного замещения с помощью спирта, как показано в качестве примера для получения (S)-N-(1-((4-фторбензил)окси)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (примера 29)

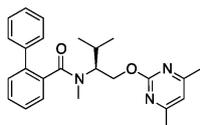


К раствору промежуточного соединения 9 (150 мг, 0,50 ммоль) в безводном THF (3 мл) добавляли гидрид натрия, 60%-ную дисперсию в масле (50 мг, 1,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензол (240 мг, 1,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (2 мл) и неочищенный продукт экстрагировали в диэтиловом эфире (20 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (2×10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% изогексан в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (185 мг).

LCMS (способ А): 2,86 мин, 406 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,69-7,25 (m, 11H), 7,25-7,11 (m, 2H), 4,49-4,34 (m, 1,45 H), 4,30 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,47 (bm, 0,55 H), 2,97 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,51 (s, 2H), 1,89 (bm, 1H), 0,92 (d, 3H), 0,67 (bm, 3H).

Получение (S)-N-(1-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)окси)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоамида (примера 30)

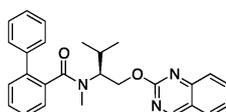


Указанное в заголовке соединение (45 мг) получали в виде пены из промежуточного соединения 9 (150 мг, 0,50 ммоль) и 2-хлор-4,6-диметилпиримидина (120 мг, 0,84 ммоль) с применением способа, описанного для пути 3. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,51 мин, 280 [M-(4,6-диметилпиримидин-2-он)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,60-6,95 (m, 10H), 4,57-4,47 (d, 0,27H), 4,47-4,33 (dd, 0,44H), 4,33-4,12 (bm, 1H), 4,05-3,94 (d, 0,25H), 3,63-3,36 (bm, 0,9H), 3,11 (bd, 0,2H), 2,84 (bm, 0,1H), 2,76-2,63 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,95 (m, 0,4H), 1,64 (bs, 0,3H), 1,50 (bs, 0,14H), 0,98-0,71 (m, 3H), 0,67 (d, 0,5H), 0,62 (d, 0,5H), 0,54 (d, 0,5H), 0,27 (d, 1H), -0,19 (d, 0,5H).

Получение (S)-N-метил-N-(3-метил-1-(хиназолин-2-илокси)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоамида (примера 31)

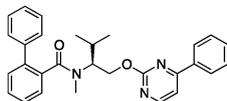


Указанное в заголовке соединение (105 мг) получали в виде пены из промежуточного соединения 9 (150 мг, 0,50 ммоль) и 2-хлорхиназолина (180 мг, 1,1 ммоль) с применением способа, описанного для пути 3. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,62 мин, 280 [M-(хиназолин-2-он)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 9,47-9,38 (bs, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,93 (td, 1H), 7,79 (d, 0,8H), 7,74 (bd, 0,2H), 7,62-7,12 (m, 10H), 4,72-4,42 (m, 3,2H), 3,28 (bs, 0,2H), 2,84 (s, 0,6H), 2,58 (s, 2,4H), 2,02 (bs, 1,2H), 1,03 (bd, 2,4H), 0,78 (bd, 0,6H), 0,67 (bs, 2,4H).

Получение (S)-N-метил-N-(3-метил-1-((4-фенилпиримидин-2-ил)окси)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоамида (примера 32)

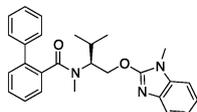


Указанное в заголовке соединение (98 мг) получали в виде пены из промежуточного соединения 9 (130 мг, 0,4 ммоль) и 2-хлор-4-фенилпиримидина (210 мг, 1,1 ммоль) с применением способа, описанного для пути 3. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,81 мин, 280 [M-(4-фенилпиримидин-2-он)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 8,65 (d, 0,8H), 8,61 (bs, 0,2H), 8,18 (td, 1,8H), 8,12 (bs, 0,6H), 7,70-7,10 (m, 12,6H), 4,70-4,41 (m, 3,2H), 3,27 (bs, 0,4H), 2,85 (s, 0,6H), 2,57 (s, 2,4H), 2,00 (bs, 1,2H), 1,02 (d, 2,4H), 0,77 (bd, 0,6H), 0,66 (bs, 2,2H).

Получение (S)-N-метил-N-(3-метил-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)окси)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоамида (примера 33)

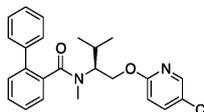


Указанное в заголовке соединение (132 мг) получали в виде пены из промежуточного соединения 9 (150 мг, 0,50 ммоль) и 2-хлор-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (84 мг, 0,50 ммоль) с применением способа, описанного для пути 3. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,17 мин, 280 [M-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-он)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,60-7,26 (m, 9,8H), 7,26-6,96 (m, 3,2H), 4,69 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,42 (bt, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,87 (s, 0,6H), 2,58 (s, 2,4H), 2,02 (bs, 1H), 1,00 (d, 2,4H), 0,75 (bd, 0,6H), 0,63 (bs, 3H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиримидин-2-ил)окси)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоамида (примера 34)

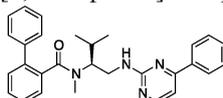


Указанное в заголовке соединение (105 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 9 (150 мг, 0,50 ммоль) и 2,5-дихлорпиридина (187 мг, 1,3 ммоль) с применением способа, описанного для пути 3. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,90 мин, 280 [M-(5-дихлорпиридин-2-он)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 375 К) 8,16 (d, 1H), 8,09 (bs, 0,1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55-7,38 (m, 5,1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,19 (d, 0,9H), 6,77 (d, 0,9H), 4,37 (bm, 2,7H), 3,17 (bs, 0,3H), 2,92 (s, 2,7H), 2,79 (s, 0,3H), 1,95 (bs, 1H), 0,96 (d, 3H), 0,75-0,54 (bm, 3H).

Путь 4. Стандартная процедура для получения примеров посредством нуклеофильного замещения с помощью амина, как показано в качестве примера для получения (S)-N-метил-N-(3-метил-1-((4-фенилпиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 35)

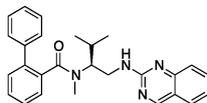


Смесь 2-хлор-4-фенилпиримидина (71 мг, 0,37 ммоль), промежуточного соединения 20 (100 мг, 0,34 ммоль) и DIPEA (120 мкл, 0,68 ммоль) в NMP (1 мл) нагревали при 130°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды и ее разбавляли водой (10 мл). Неочищенный продукт экстрагировали в диэтиловом эфире (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% диэтиловый эфир в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (65 мг).

LCMS (способ А): два пика при 2,45 и 2,66 мин, 451 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 8,36 (d, 0,8H), 8,30 (bd, 0,2H), 8,15-8,07 (m, 1,6H), 7,97 (bm, 0,3H), 7,56-7,46 (m, 3,92H), 7,46-7,24 (m, 7,38H), 7,16-7,05 (m, 1,8H), 6,33 (bs, 1H), 4,41 (td, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,50 (m, 1,1H), 3,26 (bm, 0,2H), 2,84 (s, 0,3H), 2,82 (s, 0,3H), 2,63 (s, 0,3H), 2,48 (s, 2,1H), 1,82 (bm, 0,7H), 1,00 (d, 2,5H), 0,78 (bd, 0,5H), 0,56 (bs, 3H).

Получение (S)-N-метил-N-(3-метил-1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 36)

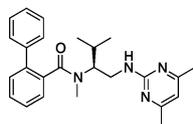


Указанное в заголовке соединение (67 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 20 (100 мг, 0,34 ммоль) и 2-хлорхиназолина (61 мг, 0,37 ммоль) с применением способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% диэтиловый эфир в изогексане).

LCMS (способ А): 2,31 мин, 425 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 9,10 (s, 0,8H), 9,06 (bs, 0,1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (bd, 0,3H), 7,47 (d, 1H), 7,44-7,33 (m, 6H), 7,33-7,20 (m, 3H), 7,14-6,98 (bd, 1H), 6,52 (bs, 0,8H), 4,40 (td, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,28 (bm, 0,2H), 2,82 (s, 0,4H), 2,54 (m, 2,4H), 1,83 (bm, 1H), 1,01 (d, 2,4H), 0,80 (d, 0,6H), 0,55 (bs, 3H).

Получение (S)-N-(1-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 37)

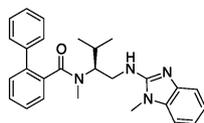


Указанное в заголовке соединение (33 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 20 (150 мг, 0,51 ммоль) и 2-хлор-4,6-диметилпиримидина (72 мг, 0,51 ммоль) с применением способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): два пика при 1,83 и 1,98 мин, 403 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 8,14 (s, 0,45H), 7,54 (bd, 0,3H), 7,48-7,27 (m, 7,71H), 7,08 (bd, 1H), 6,37 (s, 0,9H), 6,33 (bs, 0,22H), 5,93 (bm, 0,42H), 4,29 (td, 0,7H), 3,57 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,19 (bm, 0,2H), 2,77 (s, 0,4H), 2,47 (s, 2,4H), 2,22 (s, 5,4H), 2,16 (s, 0,9H), 1,77 (bs, 1H), 0,96 (d, 2,7H), 0,74 (d, 0,3H), 0,55 (bs, 3H).

Получение (S)-N-метил-N-(3-метил-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 38)

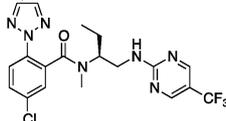


Указанное в заголовке соединение (26 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 20 (150 мг, 0,51 ммоль) и 2-хлор-1-метил-1Н-бензо[d]имидазола (93 мг, 0,56 ммоль) с применением способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 1,69 мин, 427 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,55 (bd, 0,2H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,37-7,16 (m, 5,4H), 7,16-7,11 (m, 1,2H), 7,05-6,90 (m, 3,1H), 6,08 (bs, 1,1H), 4,33 (td, 1H), 3,70-3,55 (m, 2,7H), 3,51 (bs, 0,3H), 3,47 (s, 2,7H), 2,83 (s, 0,3H), 2,54 (s, 2,7H), 1,84 (bm, 0,3H), 0,99 (d, 2,7H), 0,78 (bd, 0,3H), 0,53 (bd, 3H).

Получение (S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида (примера 39)

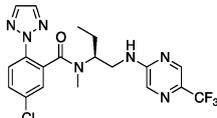


Указанное в заголовке соединение (201 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 21 (150 мг, 0,49 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (89 мг, 0,49 ммоль) с применением способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-5%, метанол в DCM), а затем дополнительно очищали посредством растирания в порошок в диэтиловом эфире.

LCMS (способ D): два пика при 2,25 и 2,54 мин, 454/456 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,73-8,62 (m, 1,62H), 8,48 (bs, 0,07H), 8,39 (bd, 0,34H), 8,37-8,28 (m, 0,85H), 8,18 (bs, 0,34H), 8,13 (s, 0,63H), 8,09-8,07 (m, 0,15H), 8,06 (bs, 0,81H), 8,01 (bd, 0,09H), 7,90 (d, 0,47H), 7,77 (d, 0,4H), 7,73-7,60 (m, 0,86H), 7,46 (bs, 0,13H), 7,44-7,40 (m, 0,44H), 7,20 (d, 0,43H), 6,95 (d, 0,37H), 4,73 (m, 0,43H), 4,61 (bm, 0,12H), 3,76-3,61 (m, 0,18H), 3,58-3,37 (m, 1,38H), 3,31 (m, 0,61H), 3,07 (m, 0,33H), 2,87 (s, 0,18H), 2,81 (s, 0,99H), 2,68 (s, 1,83H), 1,71-1,48 (m, 1,35H), 1,29 (m, 0,33H), 0,96 (t, 1,83H), 0,85 (t, 0,15H), 0,70 (m, 0,3H), 0,48 (t, 0,99H).

Получение (S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида (примера 40)

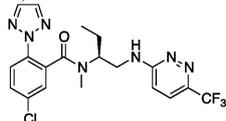


Указанное в заголовке соединение (104 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 21 (150 мг, 0,49 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (89 мг, 0,49 ммоль) с применением способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт собирали посредством фильтрации с последующим добавлением воды к реакционной смеси и ее очищали посредством растирания в порошок с диэтиловым эфиром.

LCMS (способ А): два пика при 2,25 и 2,49 мин, 454/456 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,44-8,39 (bm, 0,67H), 8,23-8,14 (m, 0,76H), 8,13 (s, 0,54H), 8,11-8,00 (m, 3,09H), 7,97 (bd, 0,1H), 7,90 (d, 0,45H), 7,78 (d, 0,27H), 7,76-7,63 (m, 0,93H), 7,47 (bs, 0,12H), 7,43 (dd, 0,32H), 7,40 (d, 0,09H), 7,24 (bd, 0,39H), 7,07 (d, 0,27H), 4,70 (bm, 0,65H), 4,49 (bs, 0,2H), 3,69 (bt, 0,12H), 3,62-3,45 (m, 1,53H), 3,29 (m, 0,62H), 3,16 (m, 0,43H), 2,89 (s, 0,22H), 2,84 (s, 0,94H), 2,68 (s, 1,87H), 1,73-1,50 (m, 0,21H), 1,33 (m, 0,34H), 0,96 (t, 1,98H), 0,86 (t, 0,37H), 0,81 (m, 0,35H), 0,49 (t, 1,17H).

Получение (S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида (примера 41)



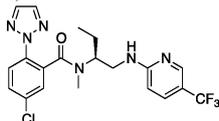
Указанное в заголовке соединение (62 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 21 (150 мг, 0,49 ммоль) и 3-хлор-6-(трифторметил)пиридазина (89 мг, 0,49 ммоль) с применением способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-60%, EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): два пика при 2,12 и 2,38 мин, 454/456 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,17-8,14 (m, 0,75H), 8,14-8,09 (bm, 0,34H), 8,09-8,04 (m, 1,1H), 7,98 (m, 0,12H), 7,93-7,79 (m, 0,86H), 7,78-7,62 (m, 2,28H), 7,61-7,54 (bm, 0,25H), 7,52-7,45 (bm, 0,23H), 7,44 (bd, 0,06H), 7,36 (dd, 0,38H), 7,20 (bs, 0,39H), 7,03 (d, 0,57H), 6,98 (d, 0,46H), 6,97 (bs, 0,15H), 6,83 (d, 0,03H), 6,63 (d, 0,03H), 4,73 (bm, 0,39H), 4,51 (bs, 0,09H), 3,81-3,56 (m, 1,49H), 3,36 (bm, 0,4H), 3,19-3,08 (m, 0,35H), 2,90 (s, 0,12H), 2,87 (s, 0,06H), 2,84 (s, 0,99H), 2,70 (s, 1,83H), 1,69 (bm, 0,24H), 1,60 (m, 0,99H), 1,43 (m, 0,06H), 1,38-1,22 (m, 0,52H), 0,98 (t, 1,83H), 0,92-0,87 (m, 0,32H), 0,69 (bm, 0,3H), 0,53 (t, 1,02H).

Получение (S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-

ил)амино)бутан-2-ил)бензамида (примера 42)

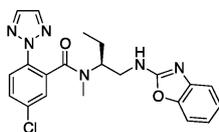


Указанное в заголовке соединение (55 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 21 (150 мг, 0,49 ммоль) и 2-бром-5-(трифторметил)пиридина (110 мг, 0,49 ммоль) с применением способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-60%, EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,58 мин, 453/455 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,40 (bs, 0,05H), 8,34 (bs, 0,18H), 8,30 (bs, 0,52H), 8,13 (s, 0,83H), 8,10-8,03 (m, 1,61H), 7,98 (bs, 0,18H), 7,92-7,85 (d, 0,52H), 7,76 (d, 0,24H), 7,73-7,61 (m, 1,65H), 7,56 (bt, 0,42H), 7,52-7,49 (bm, 0,54H), 7,43-7,38 (m, 0,35H), 7,20 (bs, 0,15H), 7,14 (bt, 0,09H), 7,07 (bs, 0,42H), 7,04 (d, 0,3H), 6,66 (d, 0,69H), 6,57 (bd, 0,21H), 6,32 (d, 0,05H), 4,65 (bm, 0,53H), 4,47 (bs, 0,1H), 3,65-3,41 (bm, 1,46H), 3,29 (m, 0,4H), 3,12-3,03 (m, 0,35H), 2,88 (s, 0,15H), 2,82 (s, 0,75H), 2,68 (m, 2,1H), 1,66 (bm, 0,35H), 1,57 (m, 1,22H), 1,29 (m, 0,34H), 0,96 (m, 2,05H), 0,85 (t, 0,21H), 0,77 (m, 0,15H), 0,49 (t, 0,84H).

Получение (S)-N-(1-(бензо[d]оксазол-2-иламино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил) бензамида (примера 43)

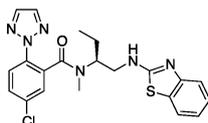


Указанное в заголовке соединение (300 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 21 (700 мг, 2,3 ммоль) и 2-хлорбензо[d]оксазола (420 мг, 2,3 ммоль) с применением этанола (10 мл) в качестве растворителя при температуре возврата флегмы и способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Waters, кислотные условия (10 mM формиат аммония+0,1% муравьиная кислота), YMC ODS Prep C-18, 10 мкм, 500×30 мм колонка, 20-60% MeCN в воде).

LCMS (способ E): два пика при 2,31 и 2,55 мин, 425 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,93-8,72 (m, 1H), 8,72-8,62 (m, 0,9H), 8,34-8,00 (m, 5H), 8,00-7,88 (m, 0,9H), 7,88-7,76 (m, 0,9H), 6,98 (bm, 0,3H), 6,60 (bm, 0,1H), 5,88 (bm, 0,9H), 5,16 (bm, 0,2H), 4,86-4,67 (bm, 0,9H), 4,61 (bm, 0,9H), 4,50 (bm, 0,1H), 4,34 (m, 1,1H), 3,79 (s, 0,3H), 2,71-2,41 (m, 1,8H), 2,34 (s, 2,7H), 0,78 (m, 3H).

Получение (S)-N-(1-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 44)

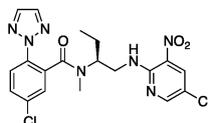


Указанное в заголовке соединение (15 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 21 (200 мг, 0,65 ммоль) и 2-бромбензо[d]тиазола (153 мг, 0,72 ммоль) с применением этанола (5 мл) в качестве растворителя при температуре возврата флегмы и способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Waters, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), YMC ODS Prep C-18, 10 мкм, 500×30 мм колонка, 10-50% MeCN в воде).

LCMS (способ F): два пика при 3,11 и 3,37 мин, 441 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,29-8,20 (m, 0,72H), 8,20-8,14 (m, 1H), 8,14-8,07 (m, 1H), 8,05-7,88 (m, 1H), 7,81 (d, 0,39H), 7,77-7,67 (m, 1,3H), 7,67-7,58 (m, 0,43H), 7,54 (bs, 0,2H), 7,48-7,40 (m, 0,75H), 7,38 (dd, 0,2H), 7,34-7,16 (m, 2,05H), 7,12-6,98 (m, 0,86H), 6,83-6,76 (m, 0,1H), 4,76 (bs, 0,25H), 4,49 (bm, 0,05H), 3,80 (bm, 0,1H), 3,72-3,44 (m, 2H), 2,92 (s, 0,05H), 2,86 (s, 0,45H), 2,75 (m, 1,5H), 2,04 (m, 0,05H), 1,79-1,70 (bm, 0,05H), 1,70-1,56 (m, 1H), 1,44-1,17 (m, 2,1H), 1,01 (t, 2,1H), 0,95-0,81 (m, 1H), 0,56 (t, 0,3H).

Получение (S)-6-хлор-N-(1-((5-хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 45)

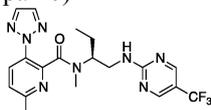


Указанное в заголовке соединение (520 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 21 (500 мг, 1,6 ммоль) и 5-хлор-2-фтор-3-нитропиридина (290 мг, 1,6 ммоль) с применением MeCN (10 мл) в качестве растворителя при температуре возврата флегмы и способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (50-100% EtOAc в гексане).

LCMS (способ E): два пика при 2,87 и 3,09 мин, 464 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 9,06-8,90 (m, 0,95H), 8,74 (bt, 0,31H), 8,67 (bt, 0,35H), 8,63-8,47 (m, 1,35H), 8,46-8,33 (m, 0,2H), 8,31-8,25 (m, 0,2H), 8,22 (d, 0,24H), 8,09-7,99 (m, 1H), 8,03 (s, 0,35H), 7,98-7,85 (m, 0,7H), 7,80-7,73 (m, 0,35H), 7,73-7,60 (m, 0,7H), 7,48-7,38 (m, 0,35H), 7,35 (d, 0,15H), 7,25 (d, 0,15H), 7,02 (bs, 0,35H), 6,79 (d, 0,3H), 4,78 (bm, 0,2H), 3,70 (m, 0,55H), 3,44 (m, 0,8H), 2,89 (s, 0,1H), 2,83 (s, 0,6H), 2,67 (m, 1,35H), 1,71-1,48 (m, 0,9H), 1,37-1,21 (m, 0,9H), 1,17 (m, 3H), 0,95 (t, 1,2H), 0,85 (m, 0,6H), 0,68 (bm, 0,2H), 0,50 (t, 0,6H).

Получение (S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида (примера 46)



Указанное в заголовке соединение (81 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 22 (120 мг, 0,42 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (84 мг, 0,46 ммоль) с применением способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (5 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 5%-ным метанольным аммиаком) и дополнительно очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-5%, метанол в DCM).

Альтернативный способ.

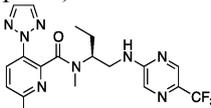
Промежуточное соединение 37 (2,5 г, 12 ммоль) перемешивали в тионилхлориде (12,5 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали *in vacuo*, добавляли толуол (10 мл) и смесь концентрировали до остатка. Этот остаток поглощали с помощью изопропилацетата (40 мл) и обрабатывали раствором триэтиламина (3,3 мл, 24 ммоль) в изопропилацетате (20 мл) и смесь охлаждали. Добавляли раствор промежуточного соединения 31 (2,7 г, 11 ммоль) в изопропилацетате (20 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Затем добавляли воду (40 мл) и перемешивали. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт нагревали в этилацетате (19 мл) и гексане (56 мл) с обеспечением растворения. Затем обеспечивали охлаждение смеси и продукт собирали посредством фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (3,6 г, 77%).

LCMS (способ A): 2,32 мин, 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

LCMS (способ N): 2,46 мин, 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 2,51 мин, 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,71 (m, 1H), 8,59 (bd, 0,5H), 8,45 (bd, 0,5H), 8,27 (s, 0,5H), 8,24 (s, 0,5H), 8,19 (bs, 0,5H), 8,18 (bs, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (bt, 0,5H), 7,53 (d, 0,5H), 7,50 (d, 0,5H), 4,69 (m, 0,5H), 3,75 (m, 0,5H), 3,62 (t, 1H), 3,48 (m, 0,5H), 3,39 (m, 0,5H), 2,89 (s, 1,5H), 2,76 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,49 (s, 1,5H), 1,65 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,00 (t, 1,5H), 0,80 (t, 1,5H).

Получение (S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида (примера 47)

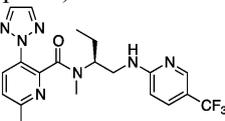


Указанное в заголовке соединение (81 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 22 (120 мг, 0,42 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (84 мг, 0,46 ммоль) с применением способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (5 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 5%-ным метанольным аммиаком) и дополнительно очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-5%, метанол в DCM).

LCMS (способ A): 2,17 мин, 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,42 (s, 0,5H), 8,22 (d, 0,5H), 8,17 (d, 0,5H), 8,15-8,10 (m, 2,5H), 8,07 (s, 0,5H), 8,08-7,90 (bm, 1H), 7,88 (s, 0,5H), 7,51 (d, 0,5H), 7,43 (d, 0,5H), 4,65 (m, 0,5H), 3,70 (m, 1H), 3,52 (m, 0,5H), 3,43 (m, 1H), 2,90 (s, 1,5H), 2,74 (s, 1,5H), 2,51 (s, 1,5H), 2,40 (s, 1,5H), 2,21 (t, 0,5H), 1,67 (m, 1H), 1,52 (m, 0,5H), 1,00 (t, 1,5H), 0,78 (t, 1,5H).

Получение (S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида (примера 48)



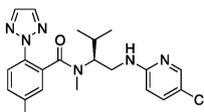
Указанное в заголовке соединение (61 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 22 (120 мг, 0,42 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (103 мг, 0,46 ммоль) с применением способа, описанного для пути 4. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с

применением картриджа с SCX-смолой (5 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 5%-ным метанольным аммиаком) и дополнительно очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-5%, метанол в DCM).

LCMS (способ А): 2,27 мин, 434 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,35 (m, 0,5H), 8,25 (d, 0,5H), 8,23 (d, 0,5H), 8,16-8,13 (m, 2H), 8,08 (bs, 0,5H), 7,70 (dd, 0,5H), 7,57 (dd, 0,5H), 7,54 (dd, 0,5H), 7,47 (d, 0,5H), 7,37 (bs, 0,5H), 7,24 (bs, 0,5H), 6,67 (d, 0,5H), 6,46 (d, 0,5H), 4,60 (m, 0,5H), 3,71 (m, 0,5H), 3,58 (t, 0,5H), 3,42 (m, 1H), 2,89 (s, 1,5H), 2,75 (s, 1,5H), 2,56 (s, 1,5H), 2,47 (s, 1,5H), 2,21 (t, 0,5H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 0,99 (t, 1,5H), 0,80 (t, 1,5H).

Путь 5. Стандартная процедура для получения примеров посредством катализируемого палладием сочетания амина и арилгалогенида, как показано в качестве примера для получения (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,5-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 49)

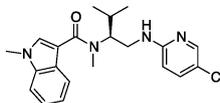


Смесь 2,5-дихлорпиридина (0,26 г, 1,7 ммоль), промежуточного соединения 23 (0,44 г, 1,4 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (66 мг, 0,07 ммоль), BINAP (45 мг, 0,07 ммоль) и NaO<sup>t</sup>Bu (0,17 г, 1,7 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды, а затем очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (10 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 2%-ным метанольным аммиаком), а затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Waters, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм колонка, 5-95% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде стекла (145 мг).

LCMS (способ А): два пика при 2,28 и 2,40 мин, 413/415 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 8,00 (d, 0,85H), 7,95 (s, 2H), 7,86 (bs, 0,15H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,37 (bd, 1H), 7,29 (bs, 0,15H), 7,04 (bs, 0,15H), 6,95 (bs, 0,85H), 6,58 (d, 1H), 6,18 (bs, 0,85H), 4,33 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,93 (s, 0,45H), 2,89 (s, 0,45H), 2,70 (s, 2,55H), 2,37 (s, 2,55H), 2,20 (bm, 0,15H), 2,01 (m, 0,85H), 1,07 (d, 3H), 0,99 (d, 2,55H), 0,90 (bm, 0,45H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,1-диметил-1H-индол-3-карбоксамида (примера 50)

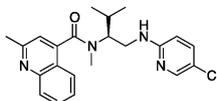


Указанное в заголовке соединение (131 мг) получали в виде стекла из промежуточного соединения 24 (0,20 г, 0,73 ммоль) и 2,5-дихлорпиридина (130 мг, 0,88 ммоль) с применением способа, описанного для пути 5. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100%, EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,26 мин, 385/387 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,97 (dd, 1H), 7,87 (dt, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (dt, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,05 (bs, 1H), 6,64 (bdd, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметилхинолин-4-карбоксамида (примера 51)

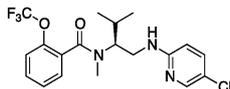


Указанное в заголовке соединение (98 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 25 (0,32 г, 1,12 ммоль) и 2,5-дихлорпиридина (0,20 г, 1,3 ммоль) с применением способа, описанного для пути 5. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100%, EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): два пика при 1,58 и 1,66 мин, 397/399 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 375 К) 8,01-7,92 (m, 1,3H), 7,88 (bd, 0,3H), 7,78-7,60 (m, 2,4H), 7,50-7,38 (m, 2,1H), 7,28 (s, 0,3H), 7,05 (s, 0,6H), 6,97 (bs, 0,3H), 6,67 (d, 0,7H), 6,53 (bs, 1H), 4,62 (m, 0,6H), 3,80-3,57 (m, 1,6H), 3,32 (bm, 0,6H), 3,07 (s, 0,7H), 2,92 (bs, 0,7H), 2,67 (s, 2,1H), 2,63 (s, 2,1H), 2,43 (bs, 0,7H), 2,03 (bm, 0,6H), 1,87 (bm, 0,3H), 1,16 (d, 2,1H), 1,07 (d, 2,1H), 0,84 (bd, 1,8H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-(трифторметокси)бензамида (примера 52)

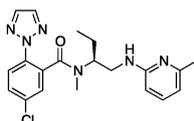


Указанное в заголовке соединение (95 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 26 (0,22 г, 0,72 ммоль) и 2,5-дихлорпиридина (0,13 г, 0,87 ммоль) с применением способа, описанного для пути 5. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-60%, EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,48 мин, 416 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 375 К) 7,96 (d, 0,6H), 7,79 (bs, 0,3H), 7,52 (btd, 0,7H), 7,46-7,34 (m, 2,8H), 7,29-7,17 (m, 1H), 7,11 (bs, 0,3H), 7,03 (bs, 0,3H), 6,63-6,43 (m, 1,4H), 6,26 (bs, 0,6H), 4,42 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,25 (bm, 0,6H), 2,65 (s, 2,1H), 1,99 (m, 1H), 1,87 (bm, 0,3H), 1,10 (d, 2,1H), 0,96 (d, 2,1H), 0,93 (bd, 0,9H), 0,89 (bd, 0,9H).

Получение (S)-5-хлор-N-метил-N-(1-((6-метилпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 53)

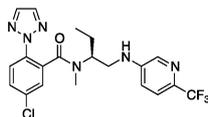


Указанное в заголовке соединение (25 мг) получали в виде смолы из промежуточного соединения 21 (0,15 г, 0,49 ммоль) и 2-бром-6-метилпиридина (0,10 г, 0,59 ммоль) с применением способа, описанного для пути 5. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением картриджа с SCX-смолой (10 г колонка, промывание метанолом, затем элюирование 5%-ным метанольным аммиаком), а затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Waters, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19×50 мм колонка, 0-35% MeCN в воде).

LCMS (способ А): 1,42 мин, 399/401 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,24 (s, 0,3H), 8,20 (s, 0,24H), 8,17 (s, 0,12H), 8,15 (s, 0,48H), 8,09 (s, 0,9H), 8,06-7,98 (m, 0,18H), 7,91 (d, 0,45H), 7,77 (d, 0,31H), 7,75-7,68 (m, 0,21H), 7,65 (dd, 0,45H), 7,52-7,47 (bs, 0,15H), 7,47-7,41 (m, 0,31H), 7,39-7,28 (m, 0,62H), 7,25 (td, 0,26H), 7,15-7,01 (m, 0,06H), 7,09 (d, 0,24H), 6,91 (d, 0,48H), 6,56 (m, 0,78H), 6,43 (d, 0,24H), 6,39 (d, 0,45H), 6,34 (d, 0,72H), 6,31-6,26 (m, 0,54H), 6,20 (d, 0,3H), 6,08 (bm, 0,15H), 5,96 (d, 0,06H), 4,69-4,52 (m, 0,56H), 3,64 (m, 0,3H), 3,52-3,23 (m, 3,5H), 3,01 (m, 0,1H), 2,90 (s, 0,12H), 2,81 (s, 0,5H), 2,73-2,68 (m, 1,6H), 2,33 (s, 0,6H), 2,27 (s, 1,2H), 2,10 (m, 0,93H), 1,69 (bm, 0,4H), 1,58 (m, 0,8H), 1,28 (bm, 0,1H), 0,99 (t, 2,19H), 0,91 (t, 0,15H), 0,69 (bm, 0,2H), 0,57 (t, 0,75H).

Путь 6. Альтернативная процедура для получения примеров посредством катализируемого палладием сочетания амина и арилгалогенида, как показано в качестве примера для получения (S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида (примера 54)

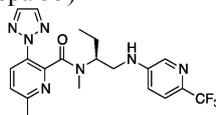


Смесь 5-иод-2-(трифторметил)пиридина (0,11 г, 0,39 ммоль), промежуточного соединения 21 (100 мг, 0,33 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 мг, 0,02 ммоль), xantphos (9,4 мг, 0,02 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,21 г, 0,65 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) нагревали при 100°C в течение 19 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали in vacuo и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-60%, EtOAc в изогексане) и дополнительно очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-5% метанол в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (45 мг).

LCMS (способ А): два пика при 2,25 и 2,49 мин, 453/455 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,17-8,10 (m, 1,59H), 8,06 (s, 0,91H), 8,03-7,95 (m, 0,32H), 7,95-7,86 (m, 0,62H), 7,83 (d, 0,08H), 7,79 (d, 0,32H), 7,74-7,64 (m, 0,81H), 7,54 (d, 0,67H), 7,50-7,40 (m, 1,07H), 7,36 (d, 0,12H), 7,16-7,07 (m, 1,03H), 6,92-6,81 (m, 0,84H), 6,81-6,72 (m, 0,46H), 6,70 (bdd, 0,08H), 6,40 (bm, 0,08H), 4,62 (bm, 0,32H), 4,43 (bm, 0,15H), 3,58 (bm, 0,09H), 3,35 (bm, 0,52H), 3,19 (bm, 0,42H), 3,01 (bm, 0,08H), 2,88 (s, 2,39H), 2,83 (s, 0,62H), 2,68 (bm, 2,12H), 1,78-1,52 (bm, 1,21H), 1,35 (bm, 0,15H), 0,97 (m, 1,98H), 0,89 (t, 0,39H), 0,51 (t, 0,56H).

Получение (S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида (примера 55)



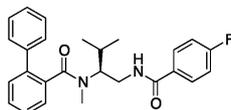
Указанное в заголовке соединение (58 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 22 (90 мг, 0,31 ммоль) и 5-иод-2-(трифторметил)пиридина (0,10 г, 0,38 ммоль) с применением способа, описанного для пути 6. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хрома-

тографии с применением картриджа с SCX-смолой (10 г колонка, промывание метанола, затем элюирование 5%-ным метанольным аммиаком), а затем дополнительно очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-70%, EtOAc в изогексане).

LCMS (способ А): 2,14 мин, 434 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,27 (d, 0,5H), 8,25 (d, 0,5H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, 0,5H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, 0,5H), 7,56 (dd, 1H), 7,51 (dd, 0,5H), 7,45 (d, 0,5H), 7,15 (dd, 0,5H), 6,83 (dd, 0,5H), 6,73 (m, 1H), 4,55 (m, 0,5H), 3,66 (m, 0,5H), 3,37 (m, 1,5H), 3,28 (m, 0,5H), 2,89 (s, 1,5H), 2,77 (s, 1,5H), 2,60 (s, 1,5H), 2,50 (s, 1,5H), 1,82-1,53 (m, 2H), 0,99 (t, 1,5H), 0,84 (t, 1,5H).

Получение (S)-N-(1-(4-фторбензамидо)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 56)

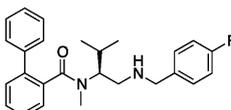


К раствору промежуточного соединения 20 (0,11 г, 0,39 ммоль), 4-фторбензойной кислоты (59 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,77 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли HATU (0,16 г, 0,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Ее выливали в воду и продукт собирали посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (102 мг).

LCMS (способ А): 2,44 мин, 419 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,99 (bs, 0,95H), 7,94-7,84 (td, 1,8H), 7,55 (bd, 0,05H), 7,51-7,21 (m, 10,25H), 7,07 (d, 0,95H), 4,29 (td, 1H), 3,57-3,35 (m, 1,8H), 2,81 (s, 0,25H), 2,53 (m, 3H), 1,78 (bm, 0,95H), 0,95 (d, 3H), 0,74 (bd, 0,15H), 0,48 (d, 2,85H).

Получение (S)-N-(1-((4-фторбензил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 57)

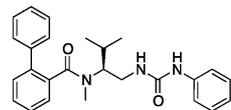


К раствору промежуточного соединения 20 (0,12 г, 0,42 ммоль) и 4-фторбензальдегида (52 мг, 0,42 ммоль) в безводном DCE (10 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,13 г, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем ее промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (2×5 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (56 мг).

LCMS (способ А): 1,68 мин, 405 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,56 (bd, 0,1H), 7,52-7,17 (m, 11,9H), 7,14-7,04 (m, 2H), 4,23 (td, 0,9H), 3,72-3,53 (dd, 2H), 3,42 (bm, 0,2H), 2,74 (s, 0,3H), 2,69-2,52 (m, 2H), 2,42 (s, 2,7H), 1,70 (m, 0,9H), 0,85 (d, 3H), 0,63 (bs, 3H).

Получение (S)-N-метил-N-(3-метил-1-(3-фенилуридо)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 58)

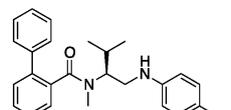


Смесь промежуточного соединения 20 (0,12 г, 0,42 ммоль) и изоцианатобензола (50 мг, 0,42 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (12 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,14 г).

LCMS (способ А): два пика при 2,29 и 2,44 мин, 416 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,57 (bd, 0,2H), 7,48-7,34 (m, 8,9H), 7,34-7,28 (m, 2,7H), 7,28-7,21 (m, 2,3H), 6,93 (tt, 1H), 5,81 (bm, 0,9H), 4,16 (bm, 0,9H), 3,41-3,24 (m, 1,8H), 2,78 (s, 0,3H), 2,47 (s, 2,7H), 1,72 (bm, 1H), 0,92 (d, 3H), 0,70 (bd, 0,3H), 0,47 (bd, 3H).

Получение (S)-N-(1-((4-хлорфенил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (примера 59)



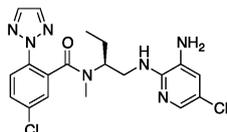
Смесь промежуточного соединения 20 (0,16 г, 0,54 ммоль), DIPEA (0,47 мл, 2,7 ммоль), ацетата меди(II) (98 мг, 0,54 ммоль) и (4-хлорфенил)бороновой кислоты (0,17 г, 1,1 ммоль) в безводном DCM (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентри-

рвали in vacuo и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Companion™ (40 г колонка, 0-100% EtOAc в изогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (76 мг).

LCMS (способ A): 2,94 мин, 407 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 374 К) 7,55 (bd, 0,1H), 7,51-7,29 (m, 8,6H), 7,25-7,15 (bdd, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,02 (bd, 0,2H), 6,79 (d, 0,1H), 6,56 (d, 1,8H), 6,34 (bs, 0,2H), 4,95 (bs, 0,3H), 4,23 (m, 1H), 3,22 (m, 0,9H), 3,12 (m, 0,9H), 2,77 (s, 0,3H), 2,46 (s, 2,7H), 1,85 (bm, 0,9H), 0,96 (d, 2,7H), 0,73 (bd, 0,3H), 0, 61 (bs, 3H).

Получение (S)-N-(1-((3-амино-5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 60)

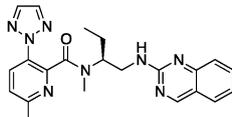


К раствору из примера 45 (0,36 г, 0,79 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0,44 г, 2,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем ее охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали in vacuo с получением остатка, который нейтрализовали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали в EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,26 г).

LCMS (способ E): два пика при 2,40 и 2,57 мин, 434 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,14 (d, 0,3H), 8,09 (s, 0,6 H), 8,07-7,91 (m, 1,3H), 7,91-7,81 (m, 0,5H), 7,75-7,56 (m, 0,8H), 7,51-7,26 (m, 1H), 7,13 (m, 0,2H), 7,10 (bs, 0,4H), 7,02 (d, 0,3H), 6,97 (d, 0,4H), 6,92 (m, 0,1H), 6,72 (m, 0,7H), 6,67 (d, 0,2H), 6,54 (m, 0,2H), 5,92 (bm, 0,6H), 5,86-5,53 (m, 0,4H), 5,18-5,0 (m, 0,83H), 4,87 (s, 0,05H), 4,66 (bm, 0,19H), 4,42 (bm, 0,05H), 4,19-3,96 (m, 0,13H), 3,75 (m, 0,05H), 2,79 (s, 0,4H), 2,69-2,59 (m, 1,5H), 2,33 (s, 0,45H), 1,65 (bm, 0,27H), 1,59-1,42 (m, 0,87H), 1,32-1,04 (m, 3,4H), 0,94 (t, 1,14H), 0,83 (m, 0,93H), 0,70 (bm, 0,34H), 0,47 (t, 0,4H).

Получение (S)-N,6-диметил-N-(1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 61)

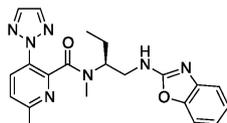


Смесь промежуточного соединения 22 (30 мг, 0,09 ммоль), 2-хлорхиназолина (28 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (36 мг, 0,27 ммоль) в DMSO (2 мл) нагревали при 120°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды, а затем добавляли EtOAc (10 мл) и воду (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-2,5% метанол в EtOAc), а затем с помощью обратно-фазовой колоночной хроматографии (C18 30 г картридж, 5-95% pH 10 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в MeCN) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (8 мг).

LCMS (способ L): два пика при 2,04 и 2,22 мин, 417 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 9,37 (bs, 0,5H), 9,25 (bs, 0,5H), 8,50-8,20 (bm, 3H), 8,00 (bdd, 1H), 7,88 (bm, 2H), 7,69 (bm, 1H), 7,60-7,30 (bm, 1,5H), 7,18 (bs, 0,5H), 4,90 (bs, 0,5H), 4,15-4,00 (bs, 0,5H), 3,97-3,82 (bs, 1H), 3,82-3,67 (bm, 1H), 3,06 (bm, 1,5H), 2,96 (bm, 1,5H), 2,66 (bs, 1,5H), 2,61 (bs, 1,5H), 1,77 (bm, 2H), 1,18 (bt, 1,5H), 1,00 (bt, 1,5H).

Получение (S)-N-(1-(бензо[d]оксазол-2-иламино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 62)



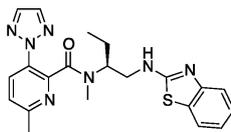
Смесь промежуточного соединения 22 (20 мг, 0,062 ммоль), 2-хлорбензоксазола (9 мг, 0,055 ммоль) и DIPEA (24 мг, 0,19 ммоль) в MeCN (1,5 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды, а затем добавляли DCM (10 мл) и воду (10 мл) и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанных в заголовке соединений в виде твердого вещества (17 мг).

LCMS (способ L): два пика при 1,95 и 2,03 мин, 406 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,39 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,16 (bm, 0,5H), 8,03 (bm, 0,5H), 7,67 (d, 0,5H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (bm, 1H), 7,29 (m, 1,5H), 7,16 (m, 1H), 4,85 (bm, 0,5H), 4,01-3,85 (bm, 0,5H), 3,85-

3,63 (bm, 2H), 3,07 (s, 1,5H), 2,95 (s, 1,5H), 2,55 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,17 (t, 1,5H), 0,97 (t, 1,5H).

Получение (S)-N-(1-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутан-2-ил)-N, 6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 63)

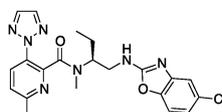


Смесь промежуточного соединения 22 (100 мг, 0,31 ммоль), 2-хлорбензотиазола (78 мг, 0,46 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль) в DMSO (3 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды, а затем добавляли DCM (10 мл) и воду (10 мл) и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (50-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (44 мг).

LCMS (способ L): два пика при 1,95 и 1,98 мин, 422 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,42 (m, 1H), 8,33 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 7,88 (d, 0,39H), 7,82 (d, 0,61H), 7,69 (d, 0,39H), 7,61 (m, 1H), 7,40 (m, 1,61H), 7,20 (m, 1H), 4,80 (m, 0,39H), 3,96 (m, 0,61H), 3,79 (m, 1,39H), 3,64 (m, 0,61H), 3,07 (s, 1,83H), 2,94 (s, 1,17H), 2,67 (s, 1,17H), 2,61 (s, 1,83H), 1,76 (m, 2H), 1,16 (t, 1,17H), 0,99 (t, 1,83H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 64)

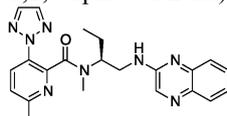


Смесь промежуточного соединения 22 (30 мг, 0,09 ммоль), 2,5-дихлорбензоксазола (13 мг, 0,08 ммоль) и DIPEA (36 мг, 0,27 ммоль) в MeCN (2 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды, а затем добавляли DCM (10 мл) и воду (10 мл) и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (50-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (11 мг).

LCMS (способ L): два пика при 2,31 и 2,37 мин, 440 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,32 (m, 4H), 7,67 (d, 0,53H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (bm, 1H), 7,36 (bm, 0,47H), 7,19 (m, 1H), 4,85 (m, 0,47H), 4,00-3,59 (m, 2,53H), 3,07 (s, 1,41H), 2,94 (s, 1,59H), 2,53 (m, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,17 (t, 1,59H), 0,96 (t, 1,41H).

Путь 7. Альтернативная процедура для получения примеров посредством нуклеофильного замещения с помощью амина, как показано в качестве примера для получения (S)-N,6-диметил-N-(1-(хиноксалин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 65)

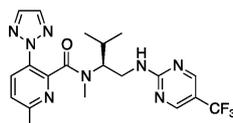


Смесь промежуточного соединения 22 (100 мг, 0,31 ммоль), 2-хлорхиноксалина (76 мг, 0,46 ммоль) и DIPEA (0,27 мл, 1,54 ммоль) в NMP (3 мл) нагревали до 100°C в течение 8 ч. Добавляли 2-хлорхиноксалин (51 мг, 0,31 ммоль) и нагревание продолжали в течение дополнительных 8 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды, а затем смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-10% метанол в DCM). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-100% EtOAc в гептане с последующим элюированием 0-10% метанол в DCM) с последующей очисткой посредством препаративной HPLC (Gilson, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters Sunfire Prep-C18, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (29 мг).

LCMS (способ H): 3,79 мин, 417 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,16 (bm, 1,6H), 7,84-7,80 (bm, 1,6H), 7,79-7,75 (bd, 0,6H), 7,70-7,65 (s, 0,8H), 7,63-7,55 (bm, 1H), 7,48 (bm, 1,6H), 7,34-7,26 (bm, 1,4H), 7,25-7,21 (bm, 1H), 5,92 (bm, 0,4H), 4,82 (bs, 0,6H), 3,94 (m, 0,4H), 3,81-3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 1,8H), 2,73 (bs, 1,2H), 2,57 (bs, 1,8H), 2,51 (bs, 1,2H), 1,88-1,71 (bm, 1,2H), 1,70-1,58 (bm, 0,8H), 1,08 (t, 1,2H), 0,89 (bt, 1,8H).

Получение (S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 66)

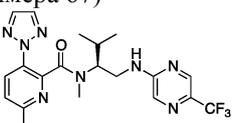


Указанное в заголовке соединение (30 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 28 (50 мг, 0,17 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (45 мг, 0,25 ммоль) с применением способа, описанного для пути 7. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (11 г КР-НН колонка, 0-100% EtOAc в гептане). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством промывания диэтиловым эфиром.

LCMS (способ I): два пика при 3,68 и 3,85 мин, 449 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,46 (bd, 1,76H), 8,39 (bd, 0,24H), 8,21 (d, 0,88H), 8,15 (bd, 0,12H), 8,11 (s, 1,76H), 7,83 (s, 0,24H), 7,27 (d, 0,12H), 7,23 (d, 1,00H), 6,69 (bd, 0,88H), 4,55 (bm, 0,88H), 4,04 (m, 0,88H), 3,68-3,46 (bm, 0,24H), 3,45-3,33 (bm, 1H), 2,92 (s, 0,36H), 2,77 (s, 2,64H), 2,62 (s, 0,36H), 2,54 (s, 2,64H), 1,96 (bm, 0,88H), 1,30-1,17 (bm, 0,12H), 1,11 (d, 2,64H), 1,07 (d, 2,64H), 0,98 (bd, 0,36H), 0,93 (bd, 0,36H).

Получение (S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 67)

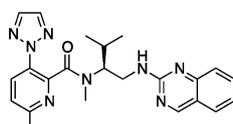


Указанное в заголовке соединение (13 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 28 (50 мг, 0,17 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (30 мкл, 0,25 ммоль) с применением способа, описанного для пути 7. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (11 г КР-НН колонка, 0-100% EtOAc в гептане). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством промывания диэтиловым эфиром.

LCMS (способ I): два пика при 4,38 и 4,45 мин, 449 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,27 (s, 0,85H), 8,21 (s, 0,15H), 8,18 (d, 1H), 7,87 (d, 0,85H), 7,85-7,78 (m, 0,45H), 7,78-7,75 (m, 1,85H), 7,28 (d, 0,15H), 7,25 (d, 0,85H), 6,09 (bm, 0,85H), 4,43 (bm, 0,85H), 3,84 (m, 0,85H), 3,63 (bm, 0,15H), 3,58-3,44 (m, 1H), 2,90 (s, 0,45H), 2,73 (s, 2,55H), 2,57 (s, 0,45H), 2,53 (s, 2,55H), 2,01 (m, 0,85H), 1,92 (m, 0,15H), 1,21 (dd, 0,15H), 1,10 (d, 2,55H), 1,07 (d, 2,55H), 0,95 (m, 0,9H).

Получение (S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 68)

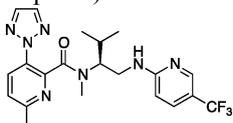


Указанное в заголовке соединение (4 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 28 (30 мг, 0,1 ммоль) и 2-хлорхиназолина (25 мг, 0,15 ммоль) с применением способа, описанного для пути 7. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (11 г КР-НН колонка, 0-100% EtOAc в гептане). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Gilson, основные условия (0,2% гидроксида аммония), Waters Xbridge Prep-C18, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде).

LCMS (способ O): два пика при 4,83 и 5,08 мин, 431 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9,31 (s, 0,03H), 9,01 (s, 0,69H), 8,95 (s, 0,03H), 8,92 (s, 0,25H), 8,26 (m, 2H), 8,17 (d, 0,26H), 7,99 (m, 0,12H), 7,95 (s, 0,45H), 7,82 (bm, 0,31H), 7,72-7,68 (m, 0,24H), 7,68 (s, 0,65H), 7,67-7,65 (m, 0,72H), 7,65-7,63 (m, 0,81H), 7,63-7,60 (bm, 0,39H), 7,57 (bd, 0,27H), 7,51 (m, 0,03H), 7,40 (d, 0,03H), 7,29 (d, 0,72H), 7,26 (d, 0,24H), 7,24-7,22 (m, 0,5H), 7,22-7,20 (m, 0,27H), 7,20-7,19 (t, 0,12H), 7,18 (d, 0,06H), 7,05 (s, 0,03H), 6,77 (m, 0,03H), 6,46 (s, 0,75H), 4,70 (bs, 0,7H), 4,31 (m, 0,05H), 4,19 (m, 0,72H), 3,81-3,72 (m, 0,25H), 3,72-3,63 (bm, 0,56H), 3,56 (t, 0,72H), 3,11 (s, 0,03H), 3,02 (s, 0,75H), 2,87 (s, 2,22H), 2,73 (s, 0,03H), 2,68 (s, 0,72H), 2,65 (s, 0,06H), 2,61 (s, 2,19H), 2,32 (m, 0,02H), 2,07 (m, 0,87H), 1,56 (d, 0,09H), 1,53 (d, 0,02H), 1,30 (d, 0,2H), 1,26 (bm, 0,15H), 1,19 (m, 3,95H), 1,14-1,10 (bm, 0,09H), 1,05 (m, 1,45H), 0,99 (d, 0,08H), 0,89 (m, 0,05H), 0,79 (m, 0,03H).

Получение (S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 69)



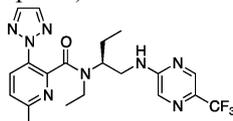
Указанное в заголовке соединение (44 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 28 (45 мг, 0,15 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридина (27 мкл, 0,22 ммоль) с применением способа, описанного для пути 7. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на

Biotage Isolera Four™ (11 г КР-НН колонка, 0-100% EtOAc в гептане). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Gilson, кислотные условия (0,1% муравьиная кислота), Waters Sunfire Prep-C18, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде).

LCMS (способ O): два пика при 5,25 и 5,32 мин, 448 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,30 (bs, 0,67H), 8,24 (bs, 0,33H), 8,18 (m, 1H), 7,87 (m, 1,33H), 7,80 (s, 0,67H), 7,50 (dd, 0,67H), 7,40 (dd, 0,33H), 7,27 (d, 0,33H), 7,24 (d, 0,67H), 6,46-6,29 (m, 1H), 5,92 (bm, 1H), 4,47 (bm, 0,67H), 3,76 (bm, 0,66H), 3,63-3,48 (bm, 1H), 3,48-3,37 (bm, 0,67H), 2,90 (s, 0,99H), 2,74 (s, 2,01H), 2,57 (s, 0,99H), 2,54 (s, 2,01H), 2,06-1,95 (bm, 0,67H), 1,95-1,85 (m, 0,33H), 1,10 (d, 2,01H), 1,07 (d, 2,01H), 0,92 (bm, 1,98H).

Получение (S)-N-этил-6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида (примера 70)

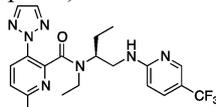


Указанное в заголовке соединение (56 мг) получали в виде масла из промежуточного соединения 29 (50 мг, 0,17 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (44 мг, 0,24 ммоль) с применением способа, описанного для пути 7. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (10 г колонка, 20-100% EtOAc в гептане).

LCMS (способ I): два пика при 4,18 и 4,35 мин, 450 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 353 К) 8,37 (bs, 0,45H), 8,20 (d, 0,45H), 8,17-8,11 (bm, 1,1H), 8,06 (d, 0,45H), 8,03 (bs, 2H), 7,88 (m, 0,55H), 7,59 (bm, 1H), 7,50 (d, 0,45H), 7,43 (d, 0,55H), 3,95 (m, 0,45H), 3,76 (m, 1,45H), 3,54-3,33 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,56 (s, 1,35H), 2,48 (s, 1,65H), 2,08-1,85 (m, 0,55H), 1,85-1,65 (m, 0,45H), 1,57 (m, 1,1H), 1,22 (t, 1,65H), 1,03 (t, 2,7H), 0,84 (t, 1,65H).

Получение (S)-N-этил-6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида (примера 71)

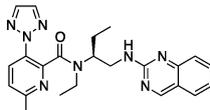


Указанное в заголовке соединение (49 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 29 (50 мг, 0,16 ммоль) и 2-фтор-5-(трифторметил)пиридина (30 мкл, 0,24 ммоль) с применением способа, описанного для пути 7. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (10 г колонка, 20-100% EtOAc в гептане).

LCMS (способ H): два пика при 4,35 и 4,39 мин, 448 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 353 К) 8,32 (bm, 0,4H), 8,23-8,16 (m, 1H), 8,12 (bm, 0,6H), 8,05 (m, 2H), 7,64 (dd, 0,4H), 7,57-7,42 (m, 1,6H), 7,08 (bm, 0,6H), 6,94 (bm, 0,4H), 6,66 (d, 0,4H), 6,46 (d, 0,6H), 3,94 (m, 0,4H), 3,74 (m, 1,4H), 3,55-3,29 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,58 (s, 1,2H), 2,52 (s, 1,8H), 2,05-1,85 (m, 0,6H), 1,85-1,68 (m, 0,4H), 1,68-1,52 (m, 1,2H), 1,21 (t, 1,8H), 1,04 (m, 2,4H), 0,85 (t, 1,8H).

Получение (S)-N-этил-6-метил-N-(1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 72)

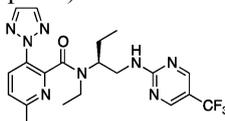


Указанное в заголовке соединение (90 мг) получали в виде стекла из промежуточного соединения 29 (80 мг, 0,26 ммоль) и 2-хлорхиназолина (66 мг, 0,40 ммоль) с применением способа, описанного для пути 7. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (10 г колонка, 20-100% EtOAc в гептане).

LCMS (способ H): 3,53 мин, 431 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 353 К) 9,14 (s, 0,45H), 9,03 (s, 0,55H), 8,28-8,20 (d, 0,45H), 8,20-8,15 (d, 0,55H), 8,14-8,12 (s, 0,9H), 8,08 (s, 1,1H), 7,87-7,61 (m, 2H), 7,57-7,44 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 1,45H), 7,31-7,18 (m, 1H), 6,85 (bs, 0,55H), 4,14-3,99 (m, 0,55H), 3,99-3,72 (m, 1,45H), 3,70-3,48 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 1H), 3,35-3,24 (m, 1H), 2,58 (s, 1,35H), 2,53 (s, 1,65H), 2,12-1,88 (m, 0,55H), 1,88-1,76 (m, 0,45H), 1,76-1,58 (m, 1H), 1,22 (t, 1,65H), 1,07 (m, 2,7H), 0,89 (t, 1,65H).

Получение (S)-N-этил-6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида (примера 73)



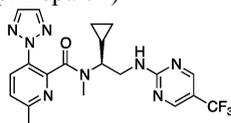
Указанное в заголовке соединение (28 мг) получали в виде стекла из промежуточного соединения

29 (50 мг, 0,16 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (45 мг, 0,25 ммоль) с применением способа, описанного для пути 7. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (11 г KP-NH колонка, 0-10% метанол в DCM).

LCMS (способ H): два пика при 4,36 и 4,50 мин, 449 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,88 (s, 0,35H), 8,85 (s, 0,35H), 8,76 (s, 0,65H), 8,64 (s, 0,65H), 8,48-8,36 (m, 1,65H), 8,34 (s, 0,7H), 8,30 (s, 1,3H), 8,03 (bm, 0,35H), 7,72 (d, 0,35H), 7,67 (d, 0,65H), 4,09 (bm, 0,65H), 3,94 (m, 1,35H), 3,83-3,63 (bm, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 2,75 (s, 1,05H), 2,70 (s, 1,95H), 2,25-2,02 (bm, 0,65H), 1,96-1,81 (bm, 0,35H), 1,73 (m, 1H), 1,36 (t, 1,95H), 1,21 (m, 2,1H), 0,99 (t, 1,95H).

Получение (S)-N-(1-циклопропил-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)этил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 74)

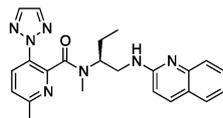


Указанное в заголовке соединение (10 мг) получали в виде масла из промежуточного соединения 30 (33 мг, 0,1 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (18 мг, 0,1 ммоль) с применением способа, описанного для пути 7. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (11 г KP-NH колонка, 0-100% EtOAc в гептане).

LCMS (способ I): 3,39 мин, 447 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 353K) 8,62 (s, 1,1H), 8,43 (s, 0,9H), 8,18 (m, 1H), 8,08 (s, 1,1H), 8,04 (s, 0,9H), 7,85 (bm, 0,45H), 7,55-7,42 (m, 1H), 7,42-7,32 (bm, 0,55H), 4,02 (m, 0,55H), 3,75 (m, 1,55H), 3,55 (m, 0,45H), 3,35 (m, 0,45H), 3,02 (s, 1,35H), 2,86 (s, 1,65H), 2,55 (s, 1,65H), 2,53 (s, 1,35H), 1,10 (m, 1H), 0,49 (m, 3,55H), 0,15 (m, 0,45H).

Получение (S)-N,6-диметил-N-(1-(хинолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 75)

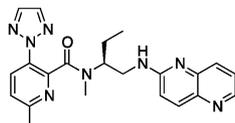


К смеси промежуточного соединения 22 (65 мг, 0,20 ммоль), 2-хлорхинолина (29 мг, 0,18 ммоль), NaO<sup>t</sup>Bu (48 мг, 0,50 ммоль) и BINAP (12 мг, 0,02 ммоль) в дегазированном диоксане (12 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Добавляли EtOAc (10 мл) и воду (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (50-100% EtOAc в гептане), а затем посредством обратно-фазовой колоночной хроматографии (C18 30 г картридж, 5-95% pH 10 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в MeCN) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (23 мг).

LCMS (способ B): два пика при 2,27 и 2,31 мин, 416 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,41 (d, 0,55H), 8,34 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1,45H), 8,07 (d, 0,45H), 7,97 (d, 0,55H), 7,85-7,74 (dd, 1H), 7,74-7,57 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (bm, 0,55H), 7,11 (bm, 0,45H), 7,00 (d, 0,45H), 6,81 (bd, 0,55H), 4,80 (m, 0,45H), 4,12-3,96 (m, 0,55H), 3,92-3,76 (m, 0,9H), 3,76-3,61 (m, 1,1H), 3,07 (s, 1,65H), 2,96 (s, 1,35H), 2,69 (s, 1,35H), 2,56 (bs, 1,65H), 1,76 (m, 2H), 1,18 (bt, 1,35H), 1,02 (bt, 1,65H).

Получение (S)-N-(1-((1,5-нафтиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 76)



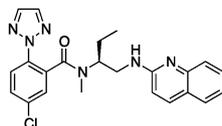
Смесь промежуточного соединения 22 (100 мг, 0,31 ммоль), 2-бром-1,5-нафтиридина (64 мг, 0,31 ммоль), NaO<sup>t</sup>Bu (71 мг, 0,74 ммоль) и BINAP (4 мг, 0,01 ммоль) в толуоле (3 мл) дегазировали в атмосфере азота в течение 5 мин. Добавляли Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (11 мг, 0,01 ммоль) и смесь дегазировали в атмосфере азота в течение 5 мин. Смесь нагревали до 120°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды, а затем добавляли BINAP (4 мг, 0,01 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (11 мг, 0,01 ммоль) и NaO<sup>t</sup>Bu (27 мг, 0,31 ммоль) и смесь дегазировали в течение 5 мин. Нагревание продолжали при 120°C в течение 3 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды и смесь разбавляли с помощью EtOAc/вода и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Gilson, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная ки-

слота), Waters Sunfire Prep-C18, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде стекла (23 мг).

LCMS (способ I): два пика при 1,64 и 1,69 мин, 417 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,53 (dd, 0,4H), 8,50 (dd, 0,6H), 8,30-8,20 (bm, 0,6H), 8,19-8,12 (m, 1,4H), 7,97 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (s, 1,2H), 7,71 (s, 0,8H), 7,41-7,38 (dd, 0,4H), 7,38-7,33 (dd, 0,6H), 7,25-7,21 (bm, 1H), 6,94 (bm, 0,4H), 6,81 (bm, 0,6H), 4,76 (m, 0,4H), 3,88 (bm, 0,6H), 3,86-3,67 (bm, 1H), 3,67-3,45 (bm, 1H), 2,93 (s, 1,8H), 2,72 (s, 1,2H), 2,57 (s, 1,8H), 2,51 (s, 1,2H), 1,75 (m, 1,2H), 1,61 (m, 0,8H), 1,06 (t, 1,2H), 0,86 (t, 1,8H).

Получение (S)-5-хлор-N-метил-N-(1-(хинолин-2-иламино)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 77)

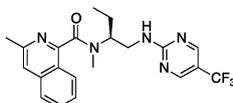


К раствору промежуточного соединения 21 (400 мг, 1,3 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли 2-бромхинолин (300 мг, 1,4 ммоль) и NaO<sup>t</sup>Bu (310 мг, 3,2 ммоль) и смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 20 мин. Добавляли трет-BuXPhos (110 мг, 0,26 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (120 мг, 0,13 ммоль) и смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение дополнительных 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч в микроволновом реакторе, а затем обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды. Добавляли EtOAc и органические вещества промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (5% метанол в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (90 мг).

LCMS (способ E): два пика при 2,32 и 2,72 мин, 435 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,92 (bm, 0,35 H), 7,92-7,74 (bm, 1,47H), 7,74-7,33 (bm, 3,9H), 7,28-6,95 (bm, 2,83H), 6,92-6,79 (bm, 1,1H), 6,73 (d, 0,35H), 4,68 (bm, 0,34H), 4,51 (bm, 0,07H), 3,78 (bm, 0,6H), 3,63-3,41 (m, 0,63H), 3,25-3,04 (bm, 1,32H), 2,91 (s, 0,08H), 2,83 (s, 0,8H), 2,74 (m, 1,2H), 2,72-2,63 (m, 0,6H), 2,33 (m, 0,17H), 1,72 (bm, 0,19H), 1,62 (t, 0,78H), 1,39-1,16 (m, 1,25H), 0,99 (m, 1,42H), 0,89 (m, 0,6H), 0,74 (bm, 0,25H), 0,62 (t, 0,7H).

Получение (S)-N-метил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)изохинолин-1-карбоксиамида (примера 78)

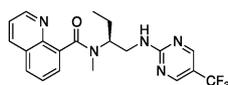


К смеси 3-метилизохинолин-1-карбоновой кислоты [полученной, как описано в J. Med. Chem. 2014, 57, 1976-1994] (40 мг, 0,21 ммоль) и триэтиламина (43 мг, 0,43 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (97 мг, 0,26 ммоль). Через 15 мин добавляли промежуточное соединение 31 (53 мг, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли EtOAc (10 мл) и воду (10 мл). Слои разделяли, а затем водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (50-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (20,4 мг).

LCMS (способ L): 2,47 мин, 418 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,70 (bs, 0,5H), 8,54-8,41 (m, 2,1H), 8,07 (d, 0,9H), 7,84 (bd, 0,1H), 7,77 (d, 1,15H), 7,67 (t, 1,05H), 7,58-7,48 (m, 2,2H), 5,09 (bm, 0,1H), 3,85-3,65 (m, 2,4H), 3,61 (m, 0,2H), 3,48 (m, 0,15H), 3,22 (m, 0,8H), 3,06 (s, 2,55H), 2,79 (s, 2,55H), 2,74-2,69 (m, 0,33H), 2,68 (s, 0,33H), 1,82-1,69 (m, 0,21H), 1,41 (m, 1,2H), 1,33-1,21 (bm, 0,18H), 1,16 (t, 0,3H), 1,06 (t, 0,09H), 0,92 (t, 0,09H), 0,77 (t, 2,52H).

Получение (S)-N-метил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)хинолин-8-карбоксиамида (примера 79)

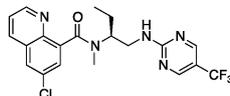


К смеси 8-хинолинкарбоновой кислоты (35 мг, 0,20 ммоль) и триэтиламина (22 мг, 0,22 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли HATU (92 мг, 0,20 ммоль). Через 15 мин добавляли промежуточное соединение 31 (50 мг, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли EtOAc (10 мл) и воду (10 мл). Органическую фазу промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-10% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (35,2 мг).

LCMS (способ L): пики при 1,79, 1,83 и 2,03 мин, 404 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9,37 (bd, 0,5H), 9,31 (bd, 0,5H), 8,69 (bs, 0,5H), 8,53 (m, 1,5H), 8,46-8,37 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (d, 0,5H), 7,74 (d, 0,5H), 7,62 (t, 1H), 7,51 (m, 1H), 5,26 (bm, 0,5H), 4,09 (bm, 0,5H), 3,72 (bm, 0,5H), 3,55 (m, 0,5H), 3,23 (bt, 0,5H), 3,16-3,10 (bm, 0,5H), 3,09 (s, 1,5H), 2,60 (s, 1,5H), 1,77-1,62 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 0,5H), 1,11 (t, 1,5H), 0,92 (t, 1,5H), 0,83 (bm, 0,5H).

Получение (S)-6-хлор-N-метил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)хинолин-8-карбоксамида (примера 80)

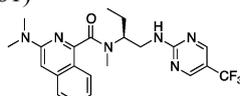


К смеси 6-хлорхинолин-8-карбоновой кислоты (42 мг, 0,20 ммоль) и триэтиламина (22 мг, 0,22 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли НАТУ (92 мг, 0,20 ммоль). Через 15 мин добавляли промежуточное соединение 31 (50 мг, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли EtOAc (10 мл) и воду (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (50-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (23,6 мг).

LCMS (способ А): пики при 0,80, 0,86 и 0,94 мин, 438 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9,36 (dd, 0,39H), 9,29 (dd, 0,39H), 9,25 (bd, 0,1H), 8,53 (bm, 1,41H), 8,48 (bm, 0,45H), 8,44 (m, 0,36H), 8,23 (bs, 0,18H), 8,21 (bs, 0,18H), 8,16 (t, 0,84H), 8,14 (t, 0,45H), 8,12 (d, 0,06H), 7,88 (d, 0,89H), 7,85 (d, 0,15H), 7,72 (d, 0,39H), 7,67 (d, 0,5H), 7,59 (d, 0,11H), 7,53 (m, 1,15H), 5,22 (m, 0,4H), 4,09 (m, 0,4H), 3,68 (m, 0,45H), 3,55 (m, 0,62H), 3,24 (t, 0,4H), 3,19-3,12 (m, 0,52H), 3,08 (s, 1,41H), 2,70 (s, 0,28H), 2,62 (s, 1,29H), 1,77-1,60 (m, 1,47H), 1,25 (bs, 0,39H), 1,17 (t, 0,18H), 1,10 (t, 1,29H), 0,95 (t, 1,32H), 0,83 (bm, 0,48H), 0,73 (t, 0,1H).

Получение (S)-3-(диметиламино)-N-метил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)изохинолин-1-карбоксамида (примера 81)

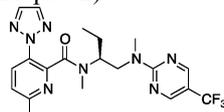


К смеси промежуточного соединения 32 (17 мг, 0,08 ммоль) и триэтиламина (16 мг, 0,16 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли НАТУ (36 мг, 0,09 ммоль). Через 15 мин добавляли промежуточное соединение 31 (20 мг, 0,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли EtOAc (10 мл) и воду (10 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (22,2 мг).

LCMS (способ В): два пика при 2,64 и 2,89 мин, 447 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,90 (d, 0,25H), 8,81 (d, 0,25H), 8,44 (m, 1H), 8,22 (t, 0,75H), 8,17 (bs, 0,75H), 7,83 (d, 0,25H), 7,69-7,57 (m, 1,75H), 7,50 (t, 1H), 7,21 (t, 0,25H), 7,10 (t, 0,75H), 6,96 (s, 0,25H), 6,84 (s, 0,75H), 5,16 (bm, 0,25H), 4,02 (bm, 0,5H), 3,89 (bm, 0,25H), 3,52 (s, 2,25H), 3,43 (bm, 0,75H), 3,24 (s, 3,75H), 3,23 (s, 0,75H), 3,19 (s, 2,25H), 2,76 (s, 0,75H), 1,80 (m, 1,5H), 1,70 (m, 0,75H), 1,43 (m, 0,25H), 1,18 (t, 0,75H), 1,09 (t, 2,25H).

Получение (S)-N,6-диметил-N-(1-(метил(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 82)



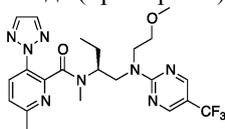
К раствору промежуточного соединения 33 (72 мг, 0,28 ммоль), НАТУ (115 мг, 0,3 ммоль) и 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты [полученной, как описано в WO 2011023578] (97 мг, 0,3 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0,24 мл, 1,38 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC (Gilson, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters Sunfire Prep-C18, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (11 г KP-NH колонка, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (20 мг).

LCMS (способ H): два пика при 4,23 и 4,62 мин, 449 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,92 (s, 0,85H), 8,85 (s, 0,85H), 8,77 (s, 0,15H), 8,48 (s, 0,15H), 8,36-8,31 (m, 1H), 8,26 (s, 0,3H), 8,23 (s, 1,7H), 7,64 (d, 0,85H), 7,56 (d, 0,15H), 5,04 (m, 0,85H), 4,40 (dd, 0,85H), 3,97-

3,89 (bm, 0,15H), 3,97-3,89 (d, 0,15H), 3,83-3,77 (dd, 0,15H), 3,77-3,71 (dd, 0,85H), 3,42 (s, 2,55H), 3,23 (s, 0,45H), 3,11 (s, 0,45H), 2,91 (s, 2,55H), 2,61 (s, 2,55H), 2,58 (s, 0,45H), 1,90-1,80 (m, 0,85H), 1,80-1,70 (m, 0,85H), 1,63-1,47 (m, 0,3H), 1,19 (t, 2,55H), 0,91 (t, 0,45H).

Получение (S)-N-(1-((2-метоксиэтил)(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида (примера 83)

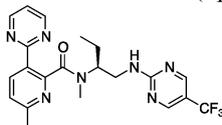


К раствору промежуточного соединения 34 (49 мг, 0,16 ммоль), HATU (65 мг, 0,17 ммоль) и 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты [полученной, как описано в WO 2011023578] (55 мг, 0,17 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (11 г KP-NH колонка, 0-100% EtOAc в гептане). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Gilson, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters Sunfire Prep-C18, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (31 мг).

LCMS (способ I): два пика при 3,54 и 3,99 мин, 493 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,92 (s, 0,6H), 8,87 (s, 0,6H), 8,77 (s, 0,4H), 8,49 (s, 0,4H), 8,38-8,32 (d, 0,6H), 8,32-8,30 (d, 0,4H), 8,27 (s, 0,8H), 8,23 (s, 1,2H), 7,65 (d, 0,6H), 7,55 (d, 0,4H), 5,01 (bm, 1H), 4,30 (dd, 0,6H), 4,17-3,95 (m, 1,4H), 3,95-3,81 (m, 1,4H), 3,77 (m, 1,6H), 3,63 (m, 1H), 3,46 (s, 1,8H), 3,36 (s, 1,2H), 3,10 (s, 1,2H), 2,91 (s, 1,8H), 2,63 (s, 1,8H), 2,60 (s, 1,2H), 1,79 (m, 1,4H), 1,55 (m, 0,6H), 1,18 (t, 1,8H), 0,89 (t, 1,2H).

Получение соли (S)-N,6-диметил-3-(пиримидин-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида и муравьиной кислоты (примера 84)

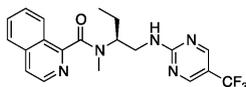


К раствору 6-метил-3-(пиримидин-2-ил)пиколината лития [полученного, как описано в WO 2012/089607] (29 мг, 0,13 ммоль), промежуточного соединения 31 (32 мг, 0,13 ммоль) и HATU (54 мг, 0,14 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли DIPEA (62 мкл, 0,36 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение 88 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (10 г колонка, 1-10% метанол в DCM). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Gilson, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters Sunfire Prep-C18, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде) и лиофилизировали из 10% MeCN в воде (3 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (39 мг).

LCMS (способ I): 3,30 мин, 446 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 9,11 (d, 1,2H), 9,09 (d, 0,8H), 8,87 (s, 0,4H), 8,82 (s, 0,4H), 8,71 (s, 0,6H), 8,67 (s, 0,6H), 8,64-8,62 (d, 0,4H), 8,62-8,59 (d, 0,6H), 8,49 (bm, 0,6H), 8,02 (t, 0,4H), 7,66 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 4,84 (m, 0,4H), 3,98 (m, 0,6H), 3,87-3,75 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,06 (s, 1,8H), 2,92 (s, 1,2H), 2,72 (s, 1,8H), 2,70 (s, 1,2H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (t, 1,2H), 1,03 (t, 1,8H).

Получение (S)-N-метил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)изохинолин-1-карбоксамид (примера 85)

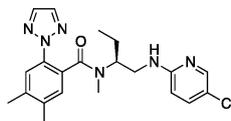


К смеси изохинолин-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,87 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли CDI (140 мг, 0,87 ммоль). Через 10 мин добавляли промежуточное соединение 31 (195 мг, 0,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч, а затем разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенные органические вещества промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (50-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (76,4 мг).

LCMS (способ B): два пика при 2,23 и 2,28 мин, 404 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,56 (d, 0,85H), 8,53-8,45 (m, 1,3H), 8,43 (bs, 0,85H), 8,35 (bs, 0,85H), 8,13 (d, 0,85H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,68-7,65 (d, 0,15H), 7,65-7,60 (td, 0,85H), 7,50 (tt, 0,15H), 6,24 (m, 0,15H), 5,11 (m, 0,15H), 3,91-3,61 (m, 1,85H), 3,24 (m, 0,85H), 3,07 (s, 2,55H), 2,67 (s, 0,45H), 1,75 (m, 0,3H), 1,70-1,62 (m, 0,85H), 1,42 (m, 0,85H), 1,15 (t, 0,45H), 0,78 (m, 2,7H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,4,5-триметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 86)

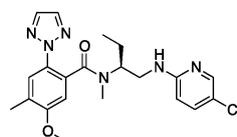


К раствору 4,5-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты [полученной, как описано в WO 2014/141065] (30 мг, 0,14 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли оксалилхлорид (35 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли толуол (2 мл) и реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (1 мл) и добавляли к охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 15 (30 мг, 0,14 ммоль) и триэтиламина (28 мг, 0,28 ммоль) в DCM (1 мл). Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (10 мл) и насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенные органические вещества промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (11,1 мг).

LCMS (способ B): два пика при 2,52 и 2,79 мин, 413 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,26 (bm, 0,24H), 8,23 (s, 0,64H), 8,18 (bm, 0,80H), 8,14 (bm, 0,31H), 7,96 (bm, 0,06H), 7,95-7,85 (m, 0,63H), 7,79 (bm, 0,47H), 7,70-7,63 (m, 1,03H), 7,62 (d, 0,16H), 7,59 (d, 0,22H), 7,35-7,25 (bm, 0,34H), 7,20-7,10 (bm, 0,88H), 6,89 (s, 0,41H), 6,80-6,70 (bm, 1,50H), 6,65 (d, 0,31H), 4,85-4,70 (bm, 0,52H), 3,85-3,70 (bm, 0,23H), 3,52 (m, 3,50H), 3,25-3,05 (bm, 0,18H), 3,01 (s, 0,16H), 2,95 (s, 0,79H), 2,79 (s, 1,38H), 2,55-2,45 (m, 2,42H), 2,40 (m, 1,68H), 2,27 (s, 0,45H), 2,11 (s, 0,84H), 1,71 (bm, 0,77H), 1,43 (bm, 1,09H), 1,11 (t, 1,51H), 1,08-0,98 (bt, 0,55H), 0,86 (bt, 0,10H), 0,67 (t, 0,84H).

Получение (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-метокси-N,4-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида (примера 87)

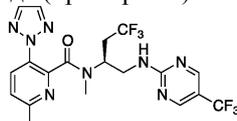


К раствору 5-метокси-4-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензойной кислоты [полученной, как описано в WO 2014/141065] (30 мг, 0,13 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли оксалилхлорид (33 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли толуол (2 мл) и реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (1 мл) и добавляли к охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 15 (27 мг, 0,13 ммоль) и триэтиламина (26 мг, 0,26 ммоль) в DCM (1 мл). Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды и ее перемешивали в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (10 мл) и насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл) и объединенные органические вещества промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (6,2 мг).

LCMS (способ B): два пика при 2,50 и 2,75 мин, 429 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,19 (m, 2H), 7,98-7,92 (m, 0,2H), 7,92-7,83 (m, 0,49H), 7,79 (bs, 0,46H), 7,67 (s, 0,33H), 7,65-7,55 (bm, 0,49H), 7,55-7,45 (m, 0,46H), 7,20-7,10 (bm, 0,52H), 7,10-6,95 (bm, 0,62H), 6,85 (s, 0,33H), 6,83-6,70 (bm, 1,63H), 6,61 (d, 0,36H), 6,44 (d, 0,13H), 4,87-4,77 (bs, 0,41H), 4,75-4,60 (bs, 0,12H), 4,09-4,03 (bm, 0,53H), 4,02 (s, 0,26H), 3,96 (bs, 1,17H), 3,87 (s, 0,99H), 3,75-3,60 (bm, 1H), 3,25-3,15 (bm, 0,43H), 3,02 (s, 0,26H), 2,94 (s, 1,08H), 2,85-2,75 (bm, 2,08H), 2,47-2,37 (bm, 2,36H), 2,34 (s, 0,90H), 2,27 (s, 0,15H), 1,90-1,75 (bm, 0,23H), 1,75-1,65 (bm, 0,81H), 1,50-1,35 (bm, 0,38H), 1,15-0,95 (bm, 2,90H), 0,68 (t, 0,93H).

Получение (S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(4,4,4-трифтор-1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида (примера 88)



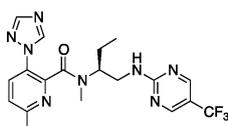
К раствору 6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколиновой кислоты [полученной, как описано в WO 2010/063662] (20 мг, 0,10 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли оксалилхлорид (37 мг, 0,29 ммоль). Реакци-

онную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли толуол (2 мл) и смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (1 мл) и добавляли к охлажденному льдом раствору промежуточного соединения 35 (35 мг, 0,12 ммоль) и триэтиламина (30 мг, 0,29 ммоль) в DCM (1 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли DCM (10 мл) и насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и слои разделяли. Органические вещества высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на сухой колонке (50-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (37 мг).

LCMS (способ L): два пика при 2,37 и 2,48 мин, 489 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,90 (m, 1H), 8,78 (bs, 0,58H), 8,55 (bs, 0,42H), 8,44 (m, 1H), 8,41-8,36 (bm, 0,42H), 8,35-8,32 (m, 1,16H), 8,26 (m, 0,84H), 8,20 (bm, 0,58H), 7,71 (m, 0,58H), 7,65 (m, 0,42H), 5,13 (bs, 0,58H), 4,41 (bs, 0,42H), 4,00-3,60 (m, 2H), 3,15 (s, 1,26H), 2,99 (s, 1,74H), 2,87 (bm, 2H), 2,69 (s, 1,74H), 2,51 (s, 1,26H).

Путь 8. Процедура для получения примеров посредством катализируемого медью сочетания арилгалогенида с гетероциклом, как показано в качестве примера для получения соли (S)-N,6-диметил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида и муравьиной кислоты (примера 89).

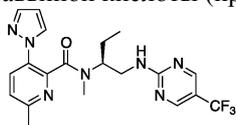


Суспензию промежуточного соединения 36 (250 мг, 0,42 ммоль), (1R,2R)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (6 мг, 0,04 ммоль), CuI (8 мг, 0,04 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (274 мг, 0,84 ммоль) и 1,2,4-триазола (58 мг, 0,84 ммоль) в DMF (3 мл) дегазировали в атмосфере азота в течение 10 мин при температуре окружающей среды в герметичной пробирке. Затем смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до температуры окружающей среды, а затем добавляли CuI (8 мг, 0,04 ммоль) и 1,2,4-триазол (58 мг, 0,84 ммоль) и смесь дегазировали в атмосфере азота в течение 10 мин, после чего нагревание продолжали при 100°C в течение дополнительных 6 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Добавляли EtOAc (50 мл) и органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (10 г колонка, 1-10% метанол в DCM). Продукт дополнительно очищали посредством препаративной TLC (3×3% метанол в DCM) с последующей очисткой посредством препаративной HPLC (Gilson, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters Sunfire Prep-C18, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде) с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы (28 мг).

LCMS (способ O): два пика при 4,28 и 4,34 мин, 435 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 9,08 (s, 0,45H), 8,99 (s, 0,55H), 8,84 (s, 0,45H), 8,85 (s, 0,45H), 8,71 (s, 0,55H), 8,62 (s, 0,55H), 8,44-8,42 (s, 0,45H), 8,42-8,41 (s, 0,55H), 8,41-8,36 (m, 0,55H), 8,25 (d, 0,45H), 8,18 (d, 0,55H), 8,01 (m, 0,45H), 7,70 (d, 0,45H), 7,64 (d, 0,55H), 4,79 (m, 0,45H), 3,97 (bm, 0,55H), 3,71 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,03 (s, 1,65H), 2,89 (s, 1,35H), 2,70 (s, 1,35H), 2,65 (s, 1,65H), 1,70 (m, 2H), 1,01 (t, 1,35H), 0,91 (t, 1,65H).

Получение соли (S)-N,6-диметил-3-(1H-пиразол-1-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида и муравьиной кислоты (примера 90)

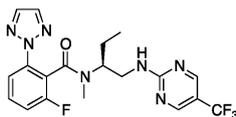


Указанное в заголовке соединение (70 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 36 (250 мг, 0,42 ммоль) и 1H-пиразола (57 мг, 0,84 ммоль) с применением способа, описанного для пути 8. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 10-100% EtOAc в гептане). Продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Gilson, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters Sunfire Prep-C18, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде).

LCMS (способ H): 4,16 мин, 435 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,66 (m, 1H), 8,58 (m, 0,4 H), 8,47 (m, 0,6 H), 8,23 (t, 0,6 H), 8,12 (d, 0,4 H), 8,10 (d, 0,6 H), 8,00 (d, 0,4 H), 7,98 (d, 0,6 H), 7,83-7,75 (m, 1,4 H), 7,44 (d, 0,4 H), 7,39 (d, 0,6 H), 6,51 (t, 0,6 H), 6,48 (t, 0,4 H), 4,64 (m, 0,6 H), 3,62 (bm, 0,6 H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,82 (s, 1,8 H), 2,66 (s, 1,2H), 2,65 (m, 0,4 H), 2,49 (s, 1,2H), 2,41 (s, 1,8 H), 2,37 (m, 0,4 H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,45 (bm, 0,6 H), 1,34 (bm, 0,4H), 0,89 (t, 1,2H), 0,64 (bm, 1,8 H).

Получение (S)-2-фтор-N-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида (примера 91).

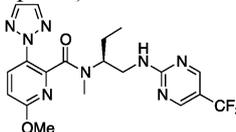


Указанное в заголовке соединение (158 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 31 (168 мг, 0,68 ммоль), промежуточного соединения 38 (140 мг, 0,68 ммоль), HATU (0,26 г, 0,68 ммоль) и DIPEA (0,29 мл, 1,69 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт выделяли путем экстракции в EtOAc, затем очищали посредством хроматографии на Biotage Isolera Four™ (25 г колонка, 0-10% MeOH в DCM). Продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Gilson, кислотные условия (0,1%-ная муравьиная кислота), Waters Sunfire Prep-CIS, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде).

LCMS (способ I): четыре пика при 3,11, 3,37, 3,52 и 3,82 мин, 438 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 353 К) 8,65 (s, 0,82 H), 8,59 (s, 0,65 H), 8,41 (bs, 0,12 H), 8,35 (bs, 0,13 H), 8,16 (s, 0,9 H), 8,06 (s, 0,35 H), 8,05-8,02 (m, 0,75 H), 7,92-7,83 (m, 0,57 H), 7,81-7,69 (m, 0,72 H), 7,68 (t, 0,31 H), 7,66-7,55 (m, 0,75 H), 7,54-7,19 (m, 1,81 H), 6,95 (td, 0,12 H), 4,77 (m, 0,42 H), 4,59 (m, 0,58 H), 3,82-3,67 (m, 0,54 H), 3,67-3,41 (m, 1,18 H), 3,40-3,19 (m, 0,48 H), 2,92 (s, 0,29 H), 2,87 (s, 0,39 H), 2,79 (s, 1,46 H), 2,78 (s, 0,98 H), 1,79-1,55 (m, 1,56 H), 1,33 (m, 0,12 H), 0,98 (m, 2,25 H), 0,85 (t, 0,39 H), 0,48 (t, 0,36 H).

Получение (S)-6-метокси-N-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида (примера 92)



Указанное в заголовке соединение (30 мг) получали в виде твердого вещества из промежуточного соединения 39 (110 мг, 0,34 ммоль), промежуточного соединения 31 (84 мг, 0,34 ммоль), HATU (141 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (160 мкл, 0,92 ммоль) с применением способа, описанного для пути 2. Неочищенный продукт выделяли путем экстракции в EtOAc, затем очищали посредством препаративной HPLC (Gilson, основные условия (0,2% гидроксид аммония), Waters Xbridge Prep-C18, 10 мкм, 30×100 мм колонка, 10-95% MeCN в воде) с последующей лиофилизацией.

LCMS (способ H): два пика при 3,92 и 4,11 мин, 451 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (250 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 353 К) 8,62 (s, 1,6 H), 8,43 (s, 0,6 H), 8,26-8,13 (m, 1H), 8,03 (d, 1,8 H), 7,66 (bs, 0,4 H), 7,35 (bs, 0,6 H), 7,04 (d, 0,6 H), 6,98 (d, 0,4 H), 4,65 (m, 0,6 H), 3,91 (s, 1,2H), 3,89 (s, 1,8 H), 3,81 (m, 0,6 H), 3,64 (m, 1,2H), 3,50 (m, 0,6 H), 2,87 (s, 1,2H), 2,79 (s, 1,8 H), 1,60 (m, 2H), 0,99 (t, 1,8 H), 0,82 (t, 1,2H).

Биологические анализы.

Величину, характеризующую антагонизм в отношении рецепторов орексина, измеряли для каждого соединения из примеров с применением по меньшей мере одной из следующих процедур. Величина, характеризующая антагонизм, представлена в виде pIC<sub>50</sub>, где pIC<sub>50</sub> = -log<sub>10</sub> (IC<sub>50</sub>), и где IC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию соединения из примеров, необходимую для ингибирования ответа агониста на 50%. Данные значения могут изменяться в зависимости от ежедневного выполнения клеточного анализа. Отклонения такого типа известны специалистам в данной области. Данные, представленные в виде менее чем (<), представляют собой либо наивысшее измеряемое значение pIC<sub>50</sub>, либо наивысшую тестируемую концентрацию, которая не обеспечила ингибирование ответа агониста на 50%. Данные, обозначенные звездочкой (\*), получены из одного эксперимента, в других случаях все представленные данные представляют собой среднее значение по меньшей мере из двух независимых повторных экспериментов.

Измерения уровня внутриклеточного кальция с применением клеток с заблокированными генами деления (табл. 1).

Тестируемые соединения получали в виде 10 мМ исходных растворов в DMSO, затем серийно разбавляли до концентраций с полулогарифмическим шагом с помощью DMSO с последующим разбавлением буфером для анализа (HBSS (Sigma-Aldrich, H8264), содержащим 20 мМ HEPES (Sigma-Aldrich, H4034), 0,1% (вес./об.) бычьего сывороточного альбумина и доведенным до pH 7,4 с наивысшей конечной анализируемой концентрацией 10 мкМ.

Клетки с заблокированными генами деления, экспрессирующие рецепторы OX<sub>1</sub> (CT-A474) и OX<sub>2</sub> (CT-A475) человека, высевали в 384-луночные планшеты CellBIND с черным, прозрачным дном при плотности посева 10000 клеток/50 мкл среды для выращивания. Засеянные клетками планшеты инкубировали при 37°C в атмосфере дополненного 5% CO<sub>2</sub> воздуха в течение 16 ч.

Среду удаляли и заменяли с помощью 30 мкл/лунока буфера для внесения клеток (содержимое флакона из набора Calcium 5 солибилизировали в 22 мл буфера для анализа, к которому добавляли свежеполученный 250 мМ раствор пробенецида при 1:1 с 1 М NaOH в буфере для анализа (200 мкл)) и клетки инкубировали в течение 1 ч при 37°C. Серийно разбавленные тестируемые соединения (10 мкл/лунока)

добавляли в планшет, которые затем инкубировали в течение 10 мин и помещали в прибор для считывания FlexStation III. В конце добавляли 10 мкл агониста, орексин-А для ОХ<sub>1</sub> и орексин-В для ОХ<sub>2</sub>, при концентрации 2×EC<sub>50</sub>, которую определяли для каждой серии анализа. Флуоресценцию измеряли при значениях длины волны возбуждения и излучения 485 и 525 нм соответственно, и эти данные анализировали с применением GraphPad Prism для определения значения IC<sub>50</sub> для каждого соединения.

Таблица 1

Номер примера	pIC <sub>50</sub> ОХ <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> ОХ <sub>2</sub>
1	7,7	6,0
2	7,4	5,7
3	7,7	6,0
4	6,8	<5,0
5	6,0	<5,0
6	6,3	<5,0
7	5,8	5,3
8	6,1	<5,0
9	6,6	<5,0
10	7,1	5,2
11	7,1	<5,1
12	6,0	<5,0
13	7,4	5,6
14	8,3	6,8
15	5,7	<5,0
16	7,9	5,9
17	6,7	5,5
18	7,1	<5,0
19	7,6*	5,8*
20	6,7*	5,3*
21	8,1	5,5
22	5,7	<5,0
23	7,6	5,6
24	5,7*	<5,0*
25	6,2	<5,0
26	7,5	5,7
27	6,8	6,3
28	6,7	<5,0
29	5,8	5,4
30	5,8	<5,3
31	6,7	5,2
32	6,7	5,5
33	7,0	5,1
34	6,7	<5,5
35	7,1	5,7
36	7,2	5,4
37	7,1	5,4
38	7,1	<5,4
39	8,2	6,0
40	7,8	5,6
41	6,7*	<5,0*
42	7,9	6,0
46	7,7	5,1
47	7,5	5,2
48	7,9	5,6
49	7,5	<5,3
50	6,2	5,5
51	6,2	<5,0
52	6,0	<5,1
53	6,6	5,4
54	7,7	5,9
55	7,1	5,1
56	6,9	<5,5
57	5,7	5,3
58	6,9	<5,3
59	6,8	<5,2

Измерения уровня внутриклеточного кальция с применением стабильно реплицирующихся клеток.

Способ А (табл. 2). Тестируемые соединения получали в виде 10 мМ исходных растворов в DMSO, нагревали недолго в течение 20 с при 37°C и серийно разбавляли до концентраций с полулогарифмическим шагом с помощью DMSO с последующим разбавлением буфером для анализа (HBSS (Sigma-Aldrich, H8264), содержащим 10 мМ HEPES (Invitrogen, 15630080) и pH доведенным до 7,4) с наивысшей конечной анализируемой концентрацией 10 мкМ.

Стабильно реплицирующиеся клетки, экспрессирующие рецепторы ОХ<sub>1</sub> (СТ-А674) и ОХ<sub>2</sub> (СТ-А675) человека, выращивали в культуральной среде Ham F12 (Invitrogen, 31765-035), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen, 16000044), 1% заменимых аминокислот (Invitrogen, 11140-050), 100 ед./мл пенициллин/стрептомицин (Invitrogen, 15140-122) и G418 (Invitrogen, 11811023), при концентрации 400 мкг/мл. Клетки высевали при плотности 7000 клеток/лунка в 384-луночные планшеты с черным, прозрачным дном (Corning, 3683) и инкубировали при 37°C в атмосфере дополненного 5% CO<sub>2</sub> воздуха в течение 16 ч.

В планшет добавляли проявляющий краситель (25 мкл/лунка), полученный из набора для анализа FLIPR Calcium 6 (Molecular Devices, R8190-Explorer) согласно инструкциям изготовителя, и серийно раз-

бавленные тестируемые соединения (10 мкл/лунка). Затем планшет инкубировали в течение 30 мин при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>, затем в течение 30 мин при температуре окружающей среды и помещали в прибор для считывания FlexStation III. В конце в каждую лунку добавляли орексин-А при концентрации 4×EC<sub>50</sub>, которую определяли для каждой серии анализа. Флуоресценцию измеряли при значениях длины волны возбуждения и излучения 485 и 525 нм соответственно, и эти данные анализировали с применением GraphPad Prism для определения значения IC<sub>50</sub> для каждого соединения.

Таблица 2

Номер примера	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>
	OX <sub>1</sub>	OX <sub>2</sub>
1	8,1	5,9
6	5,5	<5,0*
9	5,7	<5,0
14	7,8	7,2
39	7,7	<5,0*
43	8,0	6,0
44	8,1	6,2
45	6,9	<5,0
46	7,5	<5,0
47	8,4	<5,1
60	7,4	<5,0
61	8,4*	5,8*
62	8,3*	5,1*
63	8,8*	5,9*
64	8,3*	5,6*
75	8,2*	5,7*
77	8,1	5,9
78	7,6*	6,0*
79	7,0*	5,8*
80	7,6*	6,7*
81	7,4*	6,6*
85	7,3*	5,5*
86	8,1*	6,5*
87	6,8*	6,4*
88	7,4	<5,0*

Способ В (табл. 3). Тестируемые соединения получали в виде 20 мМ исходных растворов в DMSO, затем серийно разбавляли до концентраций с полулогарифмическим шагом с помощью DMSO с последующим разбавлением аналитическим буфером (HBSS Gibco, 14065-049), содержащим 20 мМ HEPES (Gibco, 15630-56), 2,5 мМ пробенецида; 0,1% (вес./об.) pluronic F127 (Sigma, P2443) и доведенным до pH 7,4) с наивысшей конечной анализируемой концентрацией 1 или 10 мкМ, в зависимости от эффективности для указанного рецептора OX человека.

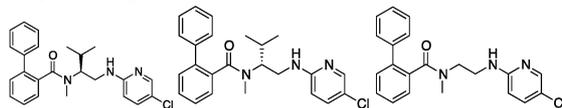
Клетки CHO, экспрессирующие рецептор OX<sub>1</sub> человека или OX<sub>2</sub> человека, высевали в 384-луночные планшеты CellBIND с черным, прозрачным дном при плотности посева 10000 клеток/75 мкл среды для выращивания. Засеянные клетками планшеты инкубировали при 37°C в атмосфере дополненного 5% CO<sub>2</sub> воздуха в течение ночи.

На следующий день среду удаляли и заменяли с помощью 30 мкл/лунка буфера для внесения клеток (содержимое флакона из набора Calcium 5 солибилизировали в 20 мл буфера для анализа) и клетки инкубировали в течение 1 ч при 37°C. Серийно разбавленные тестируемые соединения (10 мкл/лунка) добавляли в планшет с клетками с помощью FLIPR Tetra и за добавлением наблюдали в течение 5 мин с помощью прибора. Затем планшет с клетками вынимали и инкубировали в течение дополнительных 25 мин в инкубаторе с увлажненной атмосферой при 37°C, после чего помещали назад в FLIPR Tetra. В конце распределяли 10 мкл орексина-А в буфере для анализа с 0,1% (вес./об.) бычьего сывороточного альбумина с помощью FLIPR Tetra при концентрации EC<sub>75</sub>, определенной для каждой серии анализа. Флуоресценцию измеряли при значениях длины волны возбуждения и излучения 485 и 525 нм соответственно, и данные анализировали с применением GraphPad Prism для значения EC<sub>75</sub> орексина-А и Aplus для определения значения IC<sub>50</sub> для каждого тестируемого соединения.

Таблица 3

Номер примера	pIC <sub>50</sub> OX <sub>1</sub>	pIC <sub>50</sub> OX <sub>2</sub>
19	8,8	6,3
20	7,0	5,5
24	5,4	<5,0
39	9,1	5,8
41	7,7	<5,3
43	9,1	6,1
44	8,8	6,4
46	8,5	<5,0
47	8,6	<5,4
49	8,3	<5,4
61	8,6	5,5
62	8,5	5,6
63	8,8	6,3
65	8,7	6,1
66	7,9	<6,2
67	8,1	5,3
68	7,8	<6,0
69	8,5	5,5
70	8,8	5,3
71	9,0	6,5
72	8,8	6,4
73	8,8	<6,0
74	5,7	<5,0
75	8,9	5,6
76	7,6	<5,7
77	9,1	6,3
78	7,8	6,2
79	7,1	5,6
80	8,0	6,5
81	8,3	6,6
82	8,1	<5,0
83	7,9	<6,0
84	8,7	6,0
85	7,0	5,3
87	8,4	6,8
88	8,0	5,4
89	5,7	<5,0
90	8,7	<6,0
91	7,6	<5,1
92	7,5	5,1

Как указано в данном документе посредством всех данных функционального клеточного анализа FLIPR и посредством сравнения с эталонными соединениями, не заявляемыми в настоящем изобретении, соединения по настоящему изобретению обеспечивают повышенную селективность в отношении рецептора орексина-1 в сравнении с рецептором орексина-2.



Пример 10.

hOX1R pIC<sub>50</sub>=7,1 hOX1R pIC<sub>50</sub>=6,0 hOX1R pIC<sub>50</sub>=7,2.

hOX2R pIC<sub>50</sub>=5,2 hOX2R pIC<sub>50</sub>=5,7 hOX2R pIC<sub>50</sub>=7,1.

80-кратная селективность 1,9-кратная селективность 1,1-кратная селективность.

Повышенная селективность в отношении рецептора орексина-1 по сравнению с рецептором орексина-2 во всем функциональном клеточном анализе FLIPR обеспечивает повышенное прогностическое значение для определения эффективности *in vivo*. Повышенная функциональная селективность в отношении рецептора орексина-1 снижает возможность антагонизма к двум рецепторам *in vivo*. Такая более высокая функциональная селективность может обеспечить преимущества над другими антагонистами рецепторов орексина, которые известны из уровня техники.

В целом, соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями IC<sub>50</sub>, составляющими 10 мкМ (pIC<sub>50</sub> 5) или меньше, в отношении орексина-1 в вышеуказанных анализах и продемонстрировали селективность к орексину-1 по сравнению с орексином-2 в вышеуказанных анализах, которая равняется 0,4 логарифмическим единицам или больше. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями IC<sub>50</sub>, составляющими 3 мкМ (pIC<sub>50</sub> 5,5) или меньше, в отношении орексина-1 в вышеуказанных анализах и продемонстрировали селективность к орексину-1 по сравнению с орексином-2 в вышеуказанных анализах, которая равняется 1,0 логарифмическим единицам или больше. Наиболее предпочтительные соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями IC<sub>50</sub>, составляющими 500 нМ (pIC<sub>50</sub> 6,3) или меньше, в отношении орексина-1 в вышеуказанных анализах и продемонстрировали селективность к орексину-1 по сравнению с орексином-2 в вышеуказанных анализах, которая равняется 1,5 логарифмическим единицам или больше.

Следующие соединения не продемонстрировали какой-либо активности (т.е. они характеризуются IC<sub>50</sub> более 10 мкМ) в отношении орексина-1 в вышеупомянутых анализах:

(S)-5-метил-N-(1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)окси)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

(S)-N,5-диметил-N-(1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)окси)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

N-(2-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-1-(окситан-3-ил)этил)-N,5-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-метил-2-морфолинобензамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,5-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,2-диметил-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиримидин-4-карбоксамид;

(S)-N-(2-(5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамидо)бутил)пиколинамид;

(S)-5-хлор-N-(1-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-иламино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамид;

(S)-этил-6-(2-(5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензоамидо)бутил)аминоникотинат;

(S)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамид.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I, как определено в данном документе, которое не выбрано из одного из соединений, перечисленных в параграфе выше.

Следующее соединение характеризовалось  $IC_{50}$  4,9 мкМ в вышеупомянутых анализах: (S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензамид. В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I, которое не включает это конкретное соединение.

#### Ссылочные материалы.

1. De Lecea, L. (1998). The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(1), 322-327. doi:10.1073/pnas.95.1.322
2. Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., et al. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573-85. Источник <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491897>
3. Lee, J.-H., Bang, E., Chae, K.-J., Kim, J.-Y., Lee, D. W., & Lee, W. (1999). Solution structure of a new hypothalamic neuropeptide, human hypocretin-2/orexin-B. *European Journal of Biochemistry*, 266(3), 831-839. doi:10.1046/j.1432-1327.1999.00911.x
4. Peyron, C., Tighe, D. K., Van den Pol, A. N., De Lecea, L., Heller, H. C., Sutcliffe, J. G., & Kilduff, T. S. (1998). Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *J. Neurosci.*, 18(23), 9996-10015. Источник <http://www.jneurosci.org/content/18/23/9996.long>
5. Van den Pol, A. N., Gao, X.-B., Obrietan, K., Kilduff, T. S., & Belousov, A. B. (1998). Presynaptic and Postsynaptic Actions and Modulation of Neuroendocrine Neurons by a New Hypothalamic Peptide, Hypocretin/Orexin. *J. Neurosci.*, 18(19), 7962-7971. Источник <http://www.jneurosci.org/content/18/19/7962.long>
6. Boss, C., Brisbare-Roch, C., & Jenck, F. (2009). Biomedical application of orexin/hypocretin receptor ligands in neuroscience. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(4), 891-903. doi:10.1021/jm801296d
7. Brisbare-Roch, C., Dingemans, J., Koberstein, R., Hoeber, P., Aissaoui, H., Flores, S., Mueller, C., et al. (2007). Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nature Medicine*, 13(2), 150-5. doi:10.1038/nm1544
8. Urbańska, A., Sokółowska, P., Woldan-Tambor, A., Biegańska, K., Brix, B., Jöhren, O., Namiecińska, M., et al. (2012). Orexins/hypocretins acting at G<sub>i</sub> protein-coupled OX<sub>2</sub> receptors inhibit cyclic AMP synthesis in the primary neuronal cultures. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 46(1), 10-7. doi:10.1007/s12031-011-9526-2

9. Matsuki, T., & Sakurai, T. (2008). Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology. *Results and Problems in Cell Differentiation*, 46, 27-55. doi:10.1007/400\_2007\_047
10. Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., Richardson, J. A., et al. (1999). Narcolepsy in orexin Knockout Mice. *Molecular Genetics of Sleep Regulation*. *Cell*, 98(4), 437-451. doi:10.1016/S0092-8674(00)81973-X
11. Mieda, M. (2002). Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(3), 339-345. doi:10.1016/S0959-4388(02)00331-8
12. Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., Qiu, X., et al. (1999). The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. *Cell*, 98(3), 365-376. doi:10.1016/S0092-8674(00)81965-0
13. Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Nevssimalova, S., Lammers, G. J., Vankova, J., Okun, M., et al. (2001). Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Annals of Neurology*, 50(3), 381-8. Источник <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558795>
14. Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevssimalova, S., et al. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6(9), 991-7. doi:10.1038/79690
15. Gatfield, J., Brisbare-Roch, C., Jenck, F., & Boss, C. (2010). Orexin receptor antagonists: a new concept in CNS disorders? *ChemMedChem*, 5(8), 1197-214. doi:10.1002/cmdc.201000132
16. Herring, W. J., Snyder, E., Budd, K., Hutzelmann, J., Snively, D., Liu, K., Lines, C., et al. (2012). Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*, 79(23), 2265-74. doi:10.1212/WNL.0b013e31827688ee
17. Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M., Tokita, S., Williams, S. C., Kisanuki, Y. Y., Marcus, J. N., et al. (2003). Distinct Narcolepsy Syndromes in Orexin Receptor-2 and Orexin Null Mice. *Neuron*, 38(5), 715-730. doi:10.1016/S0896-6273(03)00330-1
18. Hoefer, P., Dorffner, G., Beneš, H., Penzel, T., Danker-Hopfe, H., Barbanoj, M. J., Pillar, G., et al. (2012). Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(6), 975-85. doi:10.1038/clpt.2011.370
19. Bernardis, L. L., & Bellinger, L. L. (1993). The lateral hypothalamic area revisited: Neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 17(2), 141-193. doi:10.1016/S0149-7634(05)80149-6
20. Haynes, A. C., Jackson, B., Overend, P., Buckingham, R. E., Wilson, S., Tadayyon, M., & Arch, J. R. (1999). Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides*, 20(9), 1099-1105. doi:10.1016/S0196-9781(99)00105-9
21. Yamada, H., Okumura, T., Motomura, W., Kobayashi, Y., & Kohgo, Y. (2000). Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 267(2), 527-31. doi:10.1006/bbrc.1999.1998
22. Rodgers, R. J., Halford, J. C. G., Nunes de Souza, R. L., Canto de Souza, A. L., Piper, D. C., Arch, J. R. S., Upton, N., et al. (2001). SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *European Journal of Neuroscience*, 13(7), 1444-1452. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01518.x
23. Piccoli, L., Vittoria, M., Di, M., Cifani, C., Costantini, V. J. A., Massagrande, M., Montanari, D., et al. (2012). Role of Orexin-1 Receptor Mechanisms on Compulsive Food Consumption in a Model of Binge Eating in Female Rats. *Neuropsychopharmacology*, 37(9), 1999-2011. doi:10.1038/npp.2012.48
24. López, M., Seoane, L., García, M. C., Lago, F., Casanueva, F. F., Señaris, R., & Diéguez, C. (2000). Leptin regulation of

prepro-orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 269(1), 41-5. doi:10.1006/bbrc.2000.2245

25. Pizza, F., Magnani, M., Indrio, C., & Plazzi, G. (2013). The Hypocretin System and Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 16(2), 433. doi:10.1007/s11920-013-0433-9

26. Von der Goltz, C., Koopmann, A., Dinter, C., Richter, A., Grosshans, M., Fink, T., ... Kiefer, F. (2011). Involvement of orexin in the regulation of stress, depression and reward in alcohol dependence. *Hormones and Behavior*, 60(5), 644-50. doi:10.1016/j.yhbeh.2011.08.017

27. Johnson, P. L., Truitt, W., Fitz, S. D., Minick, P. E., Dietrich, A., Sanghani, S., ... Shekhar, A. (2009). A key role for orexin in panic anxiety. *Nature Medicine*, 16(1), 111-115. doi:10.1038/nm.2075

28. Harris, G. C., Wimmer, M., & Aston-Jones, G. (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437(7058), 556-9. doi:10.1038/nature04071

29. Boutrel, B., Kenny, P. J., Specio, S. E., Martin-Fardon, R., Markou, A., Koob, G. F., & de Lecea, L. (2005). Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(52), 19168-73. doi:10.1073/pnas.0507480102

30. Lawrence, A. J., Cowen, M. S., Yang, H.-J., Chen, F., & Oldfield, B. (2006). The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *British Journal of Pharmacology*, 148(6), 752-9. doi:10.1038/sj.bjp.0706789

31. Harris, G. C., & Aston-Jones, G. (2006). Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends in Neurosciences*, 29(10), 571-7. doi:10.1016/j.tins.2006.08.002

32. Harris, G. C., Wimmer, M., & Aston-Jones, G. (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437(7058), 556-9. doi:10.1038/nature04071

33. Hollander, J.A., Lu, Q., Cameron, M.D., Kamenecka, T.M. & Kenny P.J. (2008). Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *PNAS*, 105(49), 19480-19485.

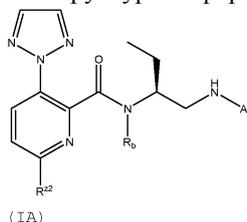
34. LeSage, M.G., Perry, J.L., Kotz, C.M., Shelley, D. & Corrigan, W.A. (2010). Nicotine self-administration in the rat: effects of hypocretin antagonists and changes in hypocretin mRNA. *Psychopharmacology*, 209, 203-212.

35. Plaza-Zabala, A., Martin-Garcia, E., de Lecea, L., Maldonado, R. & Berrendero, F. Hypocretins regulate the anxiogenic-like effects of nicotine and induce reinstatement of nicotine-seeking behaviour. (2010). *J Neurosci.*, 30(6), 2300-2310.

36. Plaza-Zabala, A., Martin-Garcia, E., de Lecea, L., Maldonado, R. & Berrendero, F. A role for Hypocretin/Orexin Receptor-1 in Cue-Induced Reinstatement of Nicotine-seeking behaviour. (2013). *Neuropsychopharmacology*, 38, 1724-1736.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

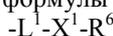
### 1. Соединение, которое характеризуется структурной формулой IA, показанной ниже



где

Rb представляет собой (1-4C)алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора; или (3-6C)циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора;

Ar представляет собой фенил, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, или 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий до четырех гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, где Ar необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, или группы формулы



где

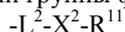
$L^1$  отсутствует или представляет собой линкерную группу формулы  $-[CR^7R^8]_r-$ , в которой  $r$  представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2, и каждый из  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из водорода, галогена или (1-2C)алкильной группы, которая необязательно замещена одним или несколькими атомами фтора;

$X^1$  отсутствует или выбран из -O-, -N( $R^9$ )-, -S-, -SO- или -SO<sub>2</sub>-, где  $R^9$  выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

$R^6$  представляет собой водород, (1-4C)алкил, фенил, фенил(1-2C)алкил, (3-4C)циклоалкил, (3-4C)циклоалкил(1-2C)алкил, 3-6-членный гетероцикл, 3-6-членный гетероцикл(1-2C)алкил,

где "гетероцикл" содержит до 3 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, 5-6-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарил(1-2C)алкила, где "гетероарил" содержит до четырех гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода,

и где  $R^6$  необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из оксо, галогена, циано, нитро или группы формулы



в которой

$L^2$  отсутствует или представляет собой линкерную группу формулы  $-[CR_{12}R_{13}]_s-$ , в которой  $s$  представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2, и  $R^{12}$  и  $R^{13}$  каждый независимо выбран из водорода или (1-2C)алкильной группы;

$X^2$  отсутствует или выбран из -O-, -N( $R^{14}$ )-, -S-, -SO- или -SO<sub>2</sub>-, где  $R^{14}$  выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

$R^{11}$  представляет собой водород или (1-4C)алкильную группу, которая необязательно замещена одним или несколькими атомами фтора; и

$R^{22}$  выбран из группы, состоящей из галогена, циано, или группы формулы



в которой

$X^3$  отсутствует или выбран из -O-, -N( $R^{33}$ )-, -N( $R^{33}$ )-C(O)-, -C(O)-N( $R^{33}$ )-, -S-, -SO- или -SO<sub>2</sub>-, где  $R^{33}$  выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

$R^{30}$  представляет собой водород или (1-4C)алкил, и где  $R^{30}$  необязательно дополнительно замещен одним или несколькими атомами фтора;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где

$R_b$  представляет собой (1-4C)алкил, необязательно замещенный фтором.

3. Соединение по п.1 или 2, где

$R_b$  представляет собой метил, необязательно замещенный фтором;

$R^{22}$  выбран из группы, состоящей из галогена, метила, метокси, CF<sub>3</sub> или OCF<sub>3</sub>;

Ag представляет собой пиридил, пиримидинил или пиразинил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими замещающими группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, меркапто, amino, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкиламино, ди-[(1-2C)алкил]амино, (1-2C)алкилтио, (1-2C)алкилсульфила и (1-2C)алкилсульфонил.

4. Соединение, выбранное из любого из следующих:

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-5-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-4-метилпентан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-4-метилпентан-2-ил)-2-метил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-4-метилпентан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-4-метилпентан-2-ил)-N,2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметил-4-фенилтиазол-5-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3,3-диметилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(2-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропилэтил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)пропан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-циклопропил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-5-хлор-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-фтор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-5-бром-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметокси)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,5-диметил-2-морфолинобензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-(диметиламино)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)никотинамида;

(S)-5-хлор-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметил-5-фенилтиазол-4-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-фенил-1H-индол-3-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((4-фторбензил)окси)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)окси)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(хиназолин-2-илокси)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-((4-фенилпиримидин-2-ил)окси)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)окси)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)окси)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-((4-фенилпиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(хиназолин-2-иламино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]оксазол-2-иламино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-(1-(5-хлор-3-нитропиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,5-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,1-диметил-1H-индол-3-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N,2-диметилхинолин-4-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-2-(трифторметокси)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-N-(1-((6-метилпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(4-фторбензамидо)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((4-фторбензил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(3-метил-1-(3-фенилуреидо)бутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((4-хлорфенил)амино)-3-метилбутан-2-ил)-N-метил-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида;

(S)-N-(1-((3-амино-5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-хлор-N-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N,6-диметил-N-(1-(хинолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-(бензо[d]оксазол-2-иламино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколин-амида;

(S)-N-(1-(бензо[d]тиазол-2-иламино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколин-амида;

(S)-N-(1-((5-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(1-(хиноксалин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-(хинолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(3-метил-1-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-этил-6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-этил-6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-этил-6-метил-N-(1-(хинолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколин-амида;

(S)-N-этил-6-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-бутан-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-циклопропил-2-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)этил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N,6-диметил-N-(1-(хинолин-2-иламино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-((1,5-нафтиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколин-амида;

(S)-5-хлор-N-метил-N-(1-(хинолин-2-иламино)бутан-2-ил)-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N,3-диметил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)изохинолин-1-карбоксамида;

(S)-N-метил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)хинолин-8-карбоксамида;

(S)-6-хлор-N-метил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)хинолин-8-карбоксамида;

(S)-3-(диметиламино)-N-метил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)изохинолин-1-карбоксамида;

(S)-N,6-диметил-N-(1-(метил (5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

(S)-N-(1-((2-метоксиэтил)(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиколинамида;

соли (S)-N,6-диметил-3-(пиримидин-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида и муравьиной кислоты;

(S)-N-метил-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)изохинолин-1-карбоксамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-N,4,5-триметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N-(1-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)бутан-2-ил)-5-метокси-N,4-диметил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензамида;

(S)-N,6-диметил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(4,4,4-трифтор-1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида;

соли (S)-N,6-диметил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-бутан-2-ил)пиколинамида и муравьиной кислоты;

соли (S)-N,6-диметил-3-(1H-пиразол-1-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бутан-2-ил)пиколинамида и муравьиной кислоты;

(S)-2-фтор-N-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-бутан-2-ил)бензамида;

(S)-6-метокси-N-метил-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-N-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-бутан-2-ил)пиколинамида или их фармацевтически приемлемой соли.

5. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим эффектом в отношении рецептора орексина-1, содержащая соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

6. Применение соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность орексина-1.

7. Применение фармацевтической композиции по п.5 для лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность орексина-1.

8. Применение по п.6 или 7 для лечения шизофрении; тревожных расстройств; расстройств настроения; зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ, алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости; расстройств приема пищи; расстройств сна; боли; остеопороза и нейродегенеративных расстройств.

9. Способ лечения заболевания или состояния, выбранного из шизофрении; тревожных расстройств; расстройств настроения; зависимости, в том числе зависимости от наркотических веществ, алкогольной зависимости, никотиновой зависимости или игровой зависимости; расстройств приема пищи; расстройств сна; боли; остеопороза и нейродегенеративных расстройств, при этом указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Применение по п.8, где зависимость от наркотических веществ выбрана из зависимости от кокаина, опиатов, марихуаны или рецептурных лекарств.

11. Способ лечения по п.9, в котором зависимость от наркотических веществ выбирают из зависимости от кокаина, опиатов, марихуаны или рецептурных лекарств.

