

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092001 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.01.29

(51) Int. Cl. C07D 241/12 (2006.01)  
C07D 241/20 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.03.26

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

(31) 62/648,699

(72) Изобретатель:

(32) 2018.03.27

Сидоренко Надя, Бабу Суреш,  
Бхаттачария Анурадха, Моон Йоунг-  
Чоон, Нарасимхан Яна, Пател  
Джигар С. (US)

(33) US

(86) PCT/US2019/024068

(87) WO 2019/191092 2019.10.03

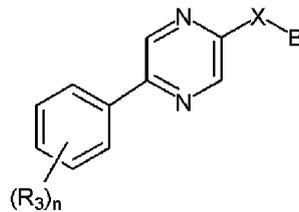
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ПиТиСи ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее описание относится к соединениям, формам и их фармацевтическим композициям и к способам применения таких соединений, форм или их композиций для лечения или облегчения болезни Гентингтона. В частности, настоящее описание относится к замещенным моноциклическим гетероарильным соединениям формулы (I), их формам и фармацевтическим композициям и к способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Гентингтона.



(I)

A1

202092001

202092001

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564961EA/019

### СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

Один аспект настоящего описания относится к соединениям, их формам и фармацевтическим композициям и к способам применения таких соединений, форм или их композиций, полезных для лечения или облегчения болезни Гентингтона. В частности, другой аспект настоящего описания относится к замещенным моноциклическим гетероарильным соединениям, их формам и фармацевтическим композициям и к способам применения таких соединений, форм или их композиций для лечения или облегчения болезни Гентингтона.

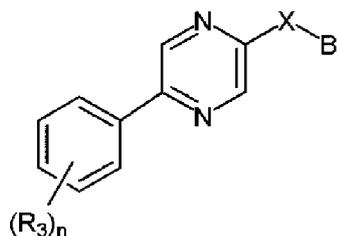
#### Предпосылки создания изобретения

Болезнь Гентингтона (HD) представляет собой прогрессирующее аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание головного мозга, имеющее симптомы, характеризующиеся непроизвольными движениями, когнитивными нарушениями и умственными расстройствами. Смерть, обычно вызванная пневмонией или ишемической болезнью сердца, обычно наступает через 13-15 лет после появления симптомов. Распространенность HD составляет от трех до семи человек на 100000 в популяциях западноевропейского происхождения. В Северной Америке около 30000 человек болеют HD, а еще 200000 человек находятся в группе риска наследования болезни от пораженного родителя. Заболевание вызывается увеличением непрерывных тринуклеотидных повторов CAG в “мутантном” гене гентингина (Htt), что приводит к выработке НТТ (белка Htt) с расширенным участком полиглутамина (polyQ), также известным как последовательность “CAG повторов”. В настоящее время не существует терапий с использованием малых молекул, целенаправленно действующих на первопричину заболевания, что оставляет высокую неудовлетворенную потребность в лекарственных средствах, которые можно использовать для лечения или улучшения HD. Следовательно, остается потребность в идентификации и обеспечении низкомолекулярных соединений для лечения или облегчения HD.

Все другие документы, на которые ссылаются в настоящей заявке включены посредством ссылки в настоящую заявку, как если бы они были полностью изложены в настоящей заявке.

#### Сущность изобретения

Один аспект настоящего описания включает соединения, включающие соединение формулы (I)



(I)

или его форму, где X, B, R<sub>3</sub>, и n имеют значение, определенное в настоящей заявке.

Один аспект настоящего описания включает способ лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Один аспект настоящего описания включает способ применения соединения формулы (I) или его формы или композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы или композиции.

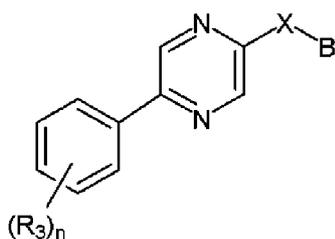
Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его форм для получения лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы в комбинированном продукте с одним или несколькими терапевтическими средствами для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в комбинации с эффективным количеством одного или нескольких средств.

### Подробное описание изобретения

Один аспект настоящего описания относится к соединениям, включающим соединение формулы (I)



(I)

или его форму, где:

X представляет собой CHR<sub>1a</sub>, C=O, O, NR<sub>1b</sub> или связь;

R<sub>1a</sub> независимо выбран из водорода, галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, amino, и гидроксил-C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sub>1b</sub> независимо выбран из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила и галоген-C<sub>1-4</sub>алкила;

B представляет собой гетероцикл, и

где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-

7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S, при этом каждая необязательно замещена 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> независимо выбран из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, amino, C<sub>1-4</sub>алкил-amino и (C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-amino;

R<sub>3</sub> независимо выбран из галоген, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, amino, C<sub>1-4</sub>алкил-amino, (C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-amino, C<sub>1-4</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси, гетероарила, гетероциклил и фенила,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S, и

где в каждом случае фенил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>4</sub>;

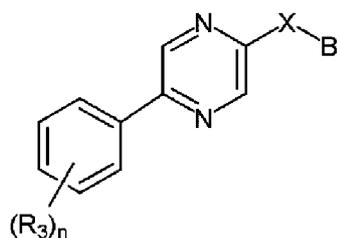
n имеет значение 1, 2 или 3; и

R<sub>4</sub> независимо выбран из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, amino, C<sub>1-4</sub>алкил-amino, (C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-amino, C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из формы его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомера.

#### АСПЕКТЫ ОПИСАНИЯ

Другой аспект настоящего описания включает соединение формулы (I):



(I)

или его форму, где:

X представляет собой CHR<sub>1a</sub>, C=O, O, NR<sub>1b</sub> или связь;

R<sub>1a</sub> независимо выбран из водорода, галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, amino и гидроксил-C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sub>1b</sub> независимо выбран из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила и галоген-C<sub>1-4</sub>алкила;

B представляет собой гетероциклил,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S, при этом каждая необязательно замещена 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> независимо выбран из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, амина, C<sub>1-4</sub>алкил-амино и (C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино;

R<sub>3</sub> независимо выбран из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, амина, C<sub>1-4</sub>алкил-амино, (C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино, C<sub>1-4</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси, гетероарила, гетероциклила и фенила,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S, и

где в каждом случае фенил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>4</sub>;

n имеет значение 1, 2 или 3; и

R<sub>4</sub> независимо выбран из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, амина, C<sub>1-4</sub>алкил-амино, (C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино, C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси.

Один аспект включает соединение формулы (I), где X выбран из CHR<sub>1a</sub>, C=O, O, NR<sub>1b</sub> и связи.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где X представляет собой CHR<sub>1a</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где X представляет собой C=O.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где X представляет собой O.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где X представляет собой NR<sub>1b</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где X представляет собой связь.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>1a</sub> выбран из водорода, галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, амина и гидроксил-C<sub>1-4</sub>алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>1a</sub> выбран из циано и амина.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>1a</sub> представляет собой циано.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>1a</sub> представляет собой амина.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>1b</sub> выбран из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила и галоген-C<sub>1-4</sub>алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>1b</sub> выбран из водорода и C<sub>1</sub>-алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>1b</sub> представляет собой водород.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>1b</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>1b</sub> представляет собой метил.

Один аспект включает соединение формулы (I), где В представляет собой гетероциклил,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S, при этом каждая необязательно замещена 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где В представляет собой гетероциклил, выбранный из азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, 1,4-дiazепанила, 1,2-дигидропиридинила, 1,2,5,6-тетрагидропиридинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, гексагидроциклопентапиррол-(1H)-ила, гексагидропирроло[3,2-b]пиррол-(2H)-ила, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(2H)-ила, (3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(2H)-ила, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ила, (3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ила, (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ила, гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-(1H)-ила, (3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-(1H)-ила, октагидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридинила, октагидро-5H-пирроло[3,2-c]пиридинила, октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинила, (4aR,7aR)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинила, (4aS,7aS)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинила, гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-(2H)-он, гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ила, (7R,8aS)-гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ила, (8aS)-гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ила, (8aR)-гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ила, гексагидро-1H-циклобута[1.2-c:1,4-c']дипиррол-(3H)-ила, (8aS)-октагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ила, (8aR)-октагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ила, октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразинила, гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-(2H)-ила, 5-азаспиро[2.4]гептанила, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-ила, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-ила, 9-азабицикло[3.3.1]нонанила, (1R,5S)-9-азабицикло[3.3.1]нонанила, 2,5-дизазабицикло[2.2.1]гептанила, (1S,4S)-2,5-дизазабицикло[2.2.1]гептанила, 1,4-дизазабицикло[3.1.1]гептанила, 3,6-дизазабицикло[3.2.0]гептанила, 2,5-дизазабицикло[2.2.2]октанила, 1,4-дизазабицикло[3.2.1]октанила, 3,8-дизазабицикло[3.2.1]октанила, (1R,5S)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октанила, 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонанила, азаспиро[3.3]гептанила, 4,7-диазаспиро[2.5]октанила, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанила, 2,6-диазаспиро[3.4]октанила, 1,7,-диазаспиро[4.4]нонанила, 1,7-диазаспиро[3.5]нонанила, 2,6-диазаспиро[3.5]нонанила, 2,7-диазаспиро[3.5]нонанила, 5,8-диазаспиро[3.5]нонанила, 2,7-диазаспиро[4.4]нонанила, 2,7-диазаспиро[4.5]деканила, 2,8-диазаспиро[4.5]деканила, 6,9-диазаспиро[4.5]децила, 6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]деканила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканила и 7-азадиспиро[5.1.5<sup>8</sup>.3<sup>6</sup>]гексадеканила, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где В представляет собой гетероциклический, выбранный из пирролидинила, пиперидинила, гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-(1H)-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, 2,6-диазаспиро[3.4]октанила и 7-азадиспиро[5.1.5<sup>8</sup>.3<sup>6</sup>]гексадеканила, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где В представляет собой гетероциклический, выбранный из пирролидинила, пиперидинила, гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-(1H)-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, 2,6-диазаспиро[3.4]октанила и 7-азадиспиро[5.1.5<sup>8</sup>.3<sup>6</sup>]гексадеканила, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где В представляет собой гетероциклический, выбранный из пирролидинила и пиперидинила, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где В представляет собой гетероциклический, выбранный из азетидин-1-ила, тетрагидрофуран-3-ила, пирролидин-1-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила, 1,4-дiazепан-1-ила, 1,2-дигидропиридин-2-ила, 1,2-дигидропиридин-3-ила, 1,2-дигидропиридин-4-ила, 1,2-дигидропиридин-5-ила, 1,2-дигидропиридин-6-ила, 1,2,5,6-тетрагидропиридин-5-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, гексагидроциклопентапиррол-2(1H)-ила, гексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ила, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила, (3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ила, (3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ила, (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ила, гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-1(1H)-ила, гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ила, гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5(1H)-ила, (3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ила, октагидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ила, октагидро-5H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ила, октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ила, (4aR,7aR)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ила, (4aS,7aS)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ила, гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-6(2H)-он, гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ила, (7R,8aS)-гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ила, (8aS)-гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ила, (8aR)-гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ила, гексагидро-1H-циклобута[1.2-с:1,4-с']дипиррол-2(3H)-ила, (8aS)-октагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-

ила, (8aR)-октагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ила, октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиразин-2-ила, гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6(2H)-ила, 5-азаспиро[2.4]гептан-5-ила, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ила, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ила, 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ила, (1R,5S)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ила, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 1,4-диазабицикло[3.1.1]гептан-4-ила, 3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ила, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ила, 1,4-диазабицикло[3.2.1]октан-4-ила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, (1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ила, азаспиро[3.3]гептан-2-ила, 4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-ила, 4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ила, 2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ила, 2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ила, 1,7-диазаспиро[4.4]нонан-1-ила, 1,7-диазаспиро[4.4]нонан-7-ила, 1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ила, 2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ила, 2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ила, 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ила, 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ила, 5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ила, 2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ила, 2,7-диазаспиро[4.5]декан-2-ила, 2,7-диазаспиро[4.5]декан-7-ила и 2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ила, 6,9-диазаспиро[4.5]dec-9-ила и 7-азадиспиро[5.1.5<sup>8</sup>.3<sup>6</sup>]гексадекан-15-ила, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где В представляет собой гетероциклил, выбранный из пирролидин-1-ила, пиперидин-4-ила, гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил и 7-азадиспиро[5.1.5<sup>8</sup>.3<sup>6</sup>]гексадекан-15-ила, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где В представляет собой гетероциклил, выбранный из пирролидин-1-ила и пиперидин-4-ила, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>2</sub> выбран из галогена, C<sub>1</sub>-алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, амина, C<sub>1-4</sub>алкил-амино и (C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>2</sub> выбран из C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкил-амино.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>2</sub> представляет собой метил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил-амино, где C<sub>1-4</sub>алкил выбран из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1-</sub>

4алкил-амино, где  $C_{1-4}$ алкил представляет собой трет-бутил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил-амино, где  $C_{1-4}$ алкил представляет собой трет-бутиламино.

Один аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  выбран из галогена, гидроксила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-4}$ алкила, амина,  $C_{1-4}$ алкил-амино,  $(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>-амино,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гетероарила, гетероциклила и фенила,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S, и

где в каждом случае фенил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из  $R_4$ .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  выбран из галогена, гидроксила, циано,  $C_{1-4}$ алкила и гетероарила,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S,

где в каждом случае гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из  $R_4$ .

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой галоген, выбранный из брома, хлора, фтора и иода.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой галоген, выбранный из хлора и фтора.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой хлор.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой фтор.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой гидроксил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой циано.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой метил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_3$  представляет собой гетероарил, выбранный из тиенила, 1H-пиразолила, 1H-имидазолила, 1,3-тиазолила, оксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, 1H-1,2,3-триазолила, 2H-1,2,3-триазолила, 1H-1,2,4-триазолила, 1H-тетразолила, 2H-тетразолила,

пиридинила, пиридин-2(1H)-он-ила, пиримидинила, пиримидин-4(3H)-он-ила, пиридазинила, пиридазин-3(2H)-он-ила, 1,2,4-триазинила, 1,3,5-триазинила, 1H-индолила, 1H-индазолила, 2H-индазолила, индолизинила, бензофуранила, бензотиенила, 1H-бензимидазолила, 1,3-бензоксазолила, 1,3-бензотиазолила, 1,3-бензодиоксолила, 1,2,3-бензотриазолила, 9H-пуридила, фуро[3,2-b]пиридинила, фуро[3,2-c]пиридинила, фуро[2,3-c]пиридинила, 1,3-оксазоло[5,4-b]пиридинила, тиено[3,2-c]пиридинила, тиено[2,3-d]пиримидинила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, 1H-пирроло[2,3-c]пиридинила, пирроло[1,2-a]пиримидинила, пирроло[1,2-a]пиразинила, пирроло[1,2-b]пиридазинила, пиразоло[1,5-a]пиридин-ила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиразинила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-пиразоло[3,4-c]пиридинила, 1H-пиразоло[3,4-c]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-d]пиримидинила, 2H-пиразоло[4,3-b]пиридинила, 2H-пиразоло[4,3-c]пиридин-ила, 5H-пирроло[2,3-b]пиразинила, пиразоло[1,5-a]пиразинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиримидинила, имидазо[1,2-a]пиримидинила, имидазо[1,2-c]пиримидинила, имидазо[1,2-b]пиридазинила, имидазо[1,2-b]пиридазинила, имидазо[1,2-a]пиразинила, имидазо[1,2-a]пиразинила, 1H-имидазо[4,5-b]пиридинила, 3H-имидазо[4,5-b]пиридинила, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолила, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолила, [1,3]оксазоло[4,5-b]пиридинила, [1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридинила, [1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридинила, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридинила, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридинила, тетразоло[1,5-a]пиридинила, тетразоло[1,5-b]пиридазинила, хинолинила, изохинолинила и хиноксалинила, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>4</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>3</sub> представляет собой гетероарил, выбранный из 1H-пиразолила, 1H-имидазолила, 2H-1,2,3-триазолила, 1H-1,2,4-триазолила, пиридинила, пиридин-2(1H)-он-ила, пиримидинила, 1,3,5-триазинила, имидазо[1,2-b]пиридазинила и имидазо[1,2-a]пиразинила, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>4</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>3</sub> представляет собой гетероарил, выбранный из тиен-2-ила, тиен-3-ила, 1H-пиразол-1-ила, 1H-пиразол-3-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-5-ила, 1H-имидазол-1-ила, 1H-имидазол-4-ила, 1,3-тиазол-2-ила, 1,3-тиазол-5-ила, оксазол-2-ила, оксазол-4-ила, оксазол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ила, 1H-1,2,3-триазол-1-ила, 1H-1,2,3-триазол-4-ила, 1H-1,2,3-триазол-5-ила, 2H-1,2,3-триазол-2-ила, 2H-1,2,3-триазол-4-ила, 1H-1,2,4-триазол-1-ила, 1H-1,2,4-триазол-3-ила, 1H-1,2,4-триазол-5-ила, 1H-тетразол-1-ила, 1H-тетразол-5-ила, 2H-тетразол-2-ила, 2H-тетразол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиридин-2(1H)-он-4-ила, пиридин-2(1H)-он-5-ила, пиридин-2(1H)-он-6-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-4(3H)-он-6-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиридазин-3(2H)-он-5-ила, 1,2,4-триазин-3-ила, 1,3,5-триазин-2-ила, 1H-индол-3-ила, 1H-индол-4-ила, 1H-индол-5-ила, 1H-индол-6-ила, 1H-

индазол-5-ила, 2Н-индазол-5-ила, индолизин-2-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, бензотиен-2-ила, бензотиен-3-ила, 1Н-бензимидазол-2-ила, 1Н-бензимидазол-5-ила, 1Н-бензимидазол-6-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-6-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-5-ила, 1,3-бензотиазол-6-ила, 1,3-бензодиоксол-5-ила, 1,2,3-бензотриазол-5-ила, 9Н-пурин-8-ила, фууро[3,2-*b*]пиридин-2-ила, фууро[3,2-*c*]пиридин-2-ила, фууро[2,3-*c*]пиридин-2-ила, 1,3-оксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-ила, тиено[3,2-*c*]пиридин-2-ила, тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-ила, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ила, 1Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин-4-ила, пирроло[1,2-*a*]пиримидин-7-ила, пирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ила, пирроло[1,2-*b*]пиридазин-2-ила, пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ила, пиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ила, 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиразин-5-ила, 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ила, 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ила, 1Н-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-1-ила, 1Н-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-5-ила, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ила, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила, 1Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5-ила, 2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ила, 2Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-5-ила, 5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ила, пиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ила, имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ила, имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-ила, имидазо[1,2-*a*]пиримидин-6-ила, имидазо[1,2-*c*]пиримидин-2-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ила, имидазо[1,2-*a*]пиразин-2-ила, имидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ила, 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ила, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ила, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-6-ила, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-6-ила, [1,3]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ила, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-5-ила, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ила, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ила, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ила, тетразоло[1,5-*a*]пиридин-7-ила, тетразоло[1,5-*b*]пиридазин-7-ила, хинолин-6-ила, изохинолин-6-ила и хиноксалин-2-ила, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>4</sub>.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>3</sub> представляет собой гетероарил, выбранный из 1Н-пиразол-1-ила, 1Н-пиразол-3-ила, 1Н-пиразол-4-ила, 1Н-имидазол-1-ила, 2Н-1,2,3-триазол-2-ила, 1Н-1,2,4-триазол-1-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиридин-2(1Н)-он-4-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, 1,3,5-триазин-2-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ила и имидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ила, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>4</sub>.

Один аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>4</sub> выбран из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, amino, C<sub>1-4</sub>алкиламино, (C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино, C<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>4</sub> выбран из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, amino и C<sub>1-4</sub>алкокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>4</sub> представляет собой галоген, выбранный из брома, хлора, фтора и иода.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R<sub>4</sub> представляет собой галоген, выбранный из хлора и фтора.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой хлор.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой фтор.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой гидроксил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой циано.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой метил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой дейтеро- $C_{1-4}$ алкил, где  $C_{1-4}$ алкил выбран из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутил и трет-бутила, частично или полностью замещенного одним или несколькими атомами дейтерия, где это позволяют доступные валентности.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой ( $^2H_3$ )метил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой галоген- $C_{1-4}$ алкил, где  $C_{1-4}$ алкил выбран из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутил и трет-бутила, частично или полностью замещенного одним или несколькими атомами галогена, где это позволяют доступные валентности.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой трифторметил.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой амино.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси, выбранный из метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и трет-бутокси.

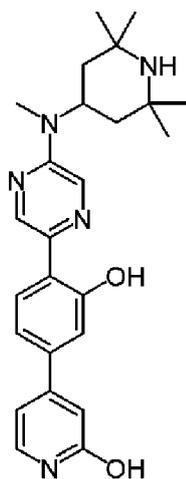
Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $R_4$  представляет собой метокси.

Один аспект включает соединение формулы (I), где  $n$  имеет значение 1, 2 или 3.

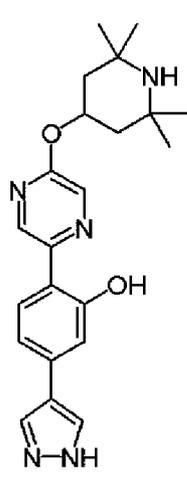
Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $n$  имеет значение 2.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где  $n$  имеет значение 3.

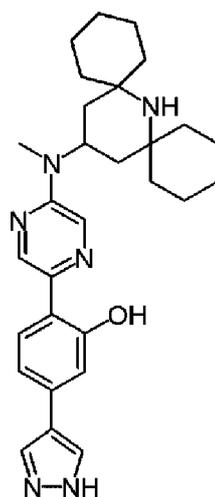
Один аспект соединения формулы (I) или его формы включает соединение, выбранное из группы, состоящей из:



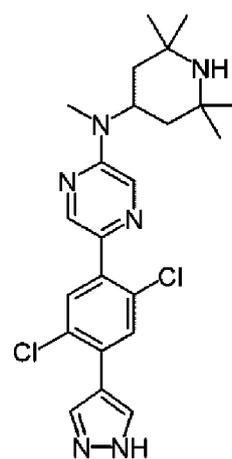
1



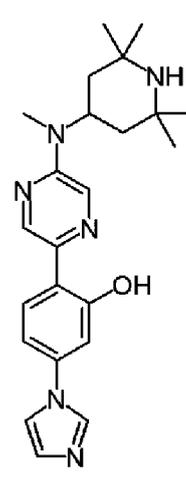
2



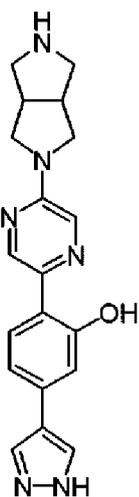
3



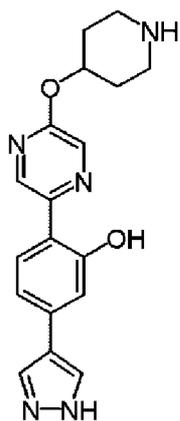
4



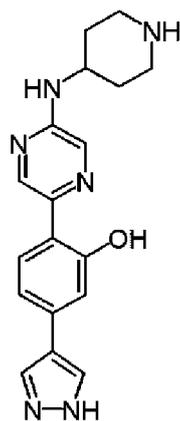
5



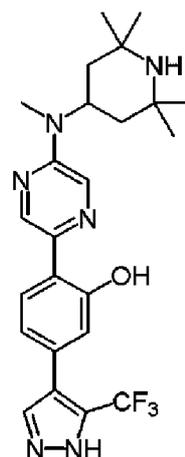
6



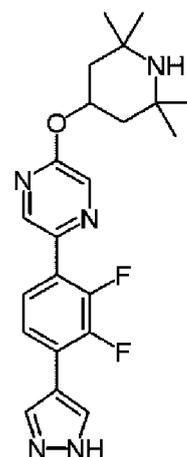
7



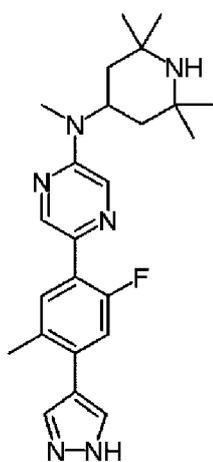
8



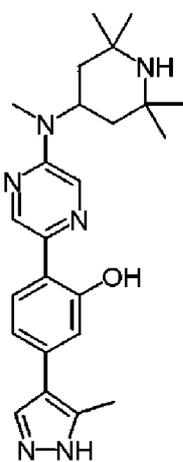
9



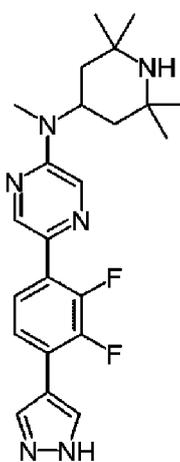
10



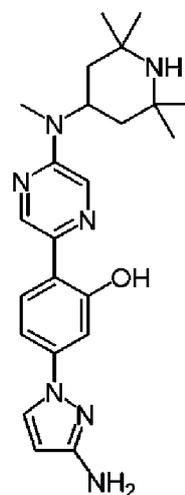
11



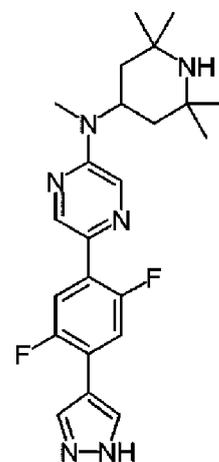
12



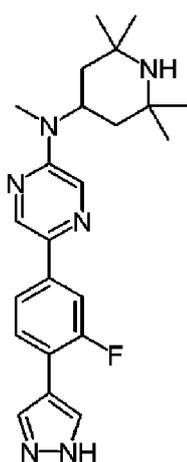
13



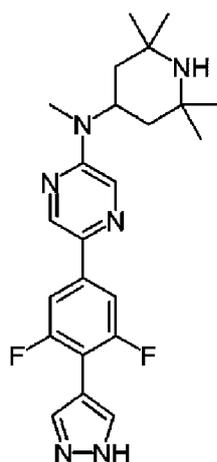
14



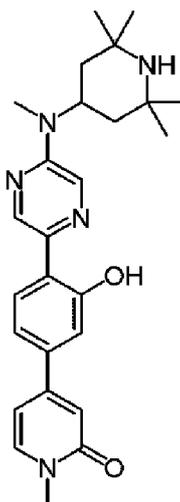
15



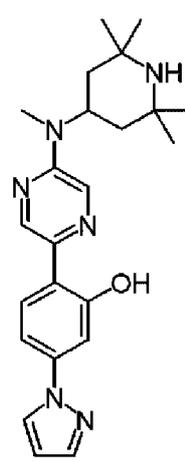
16



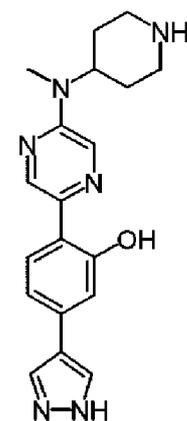
17



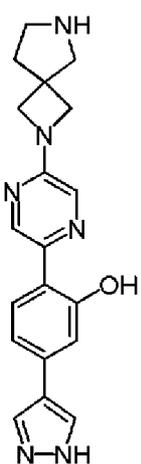
18



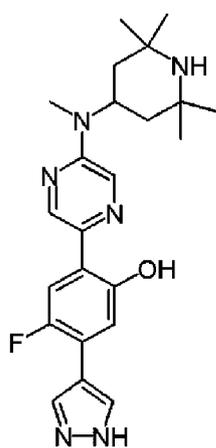
19



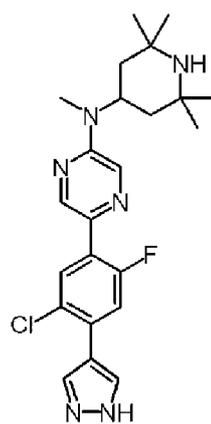
20



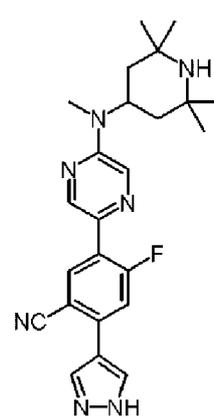
21



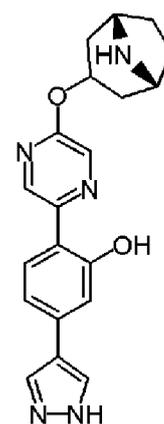
22



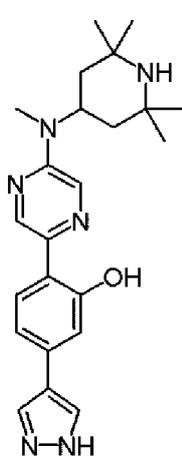
23



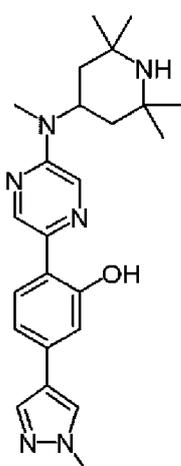
24



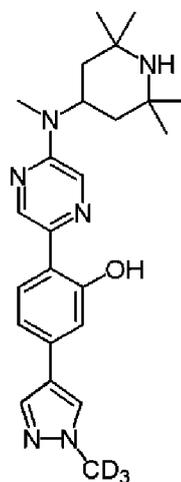
25



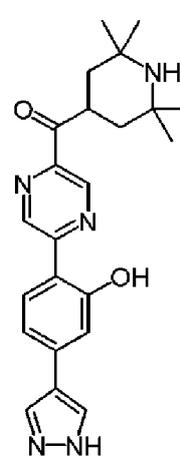
26



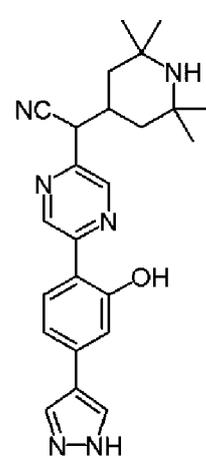
27



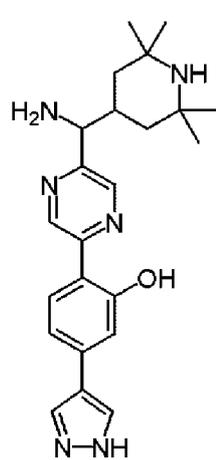
28



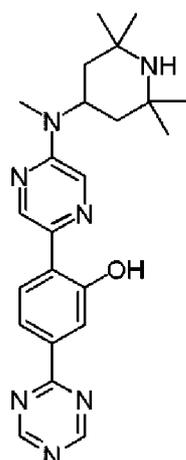
29



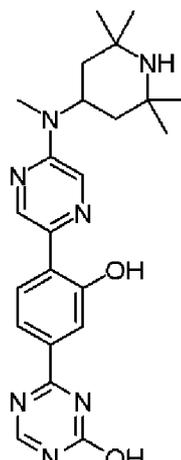
30



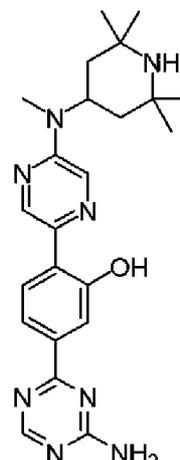
31



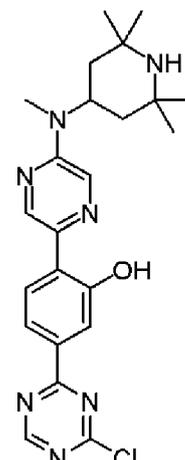
32



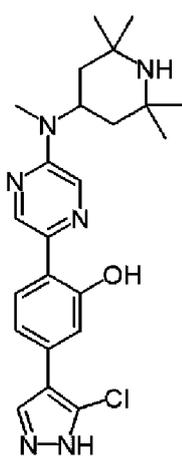
33



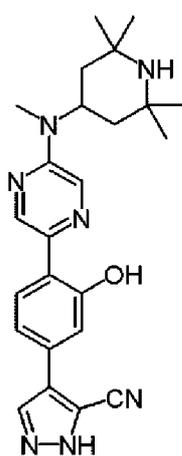
34



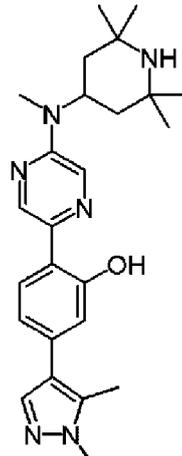
35



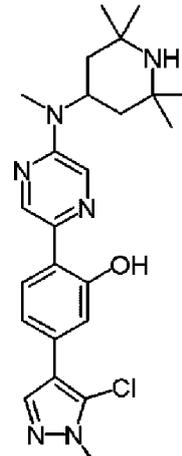
36



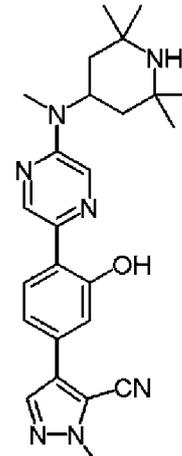
37



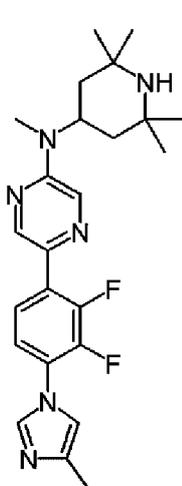
38



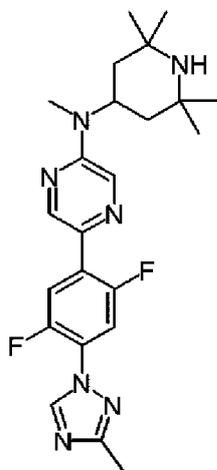
39



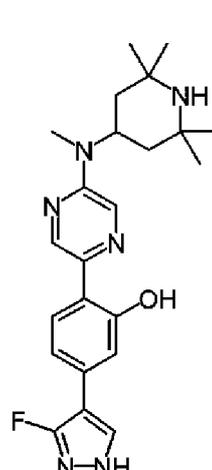
40



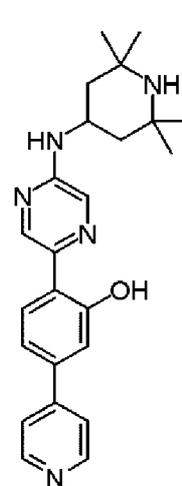
41



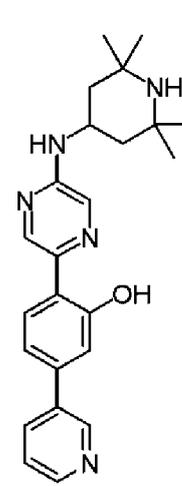
42



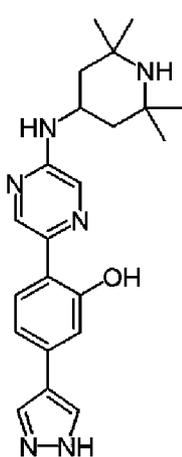
43



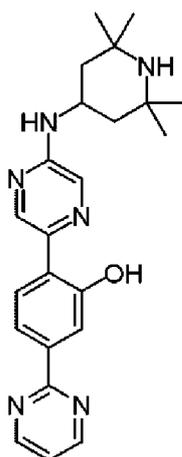
44



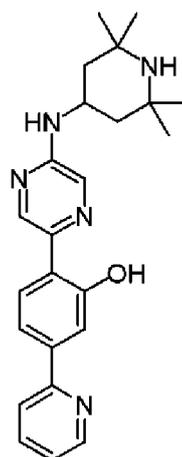
45



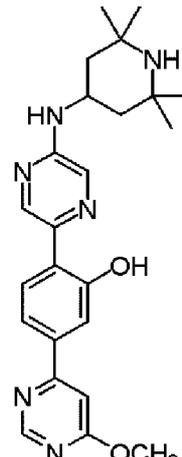
46



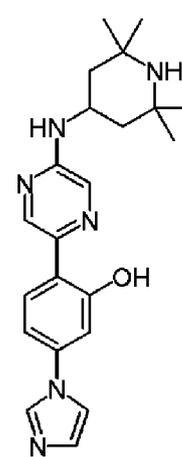
47



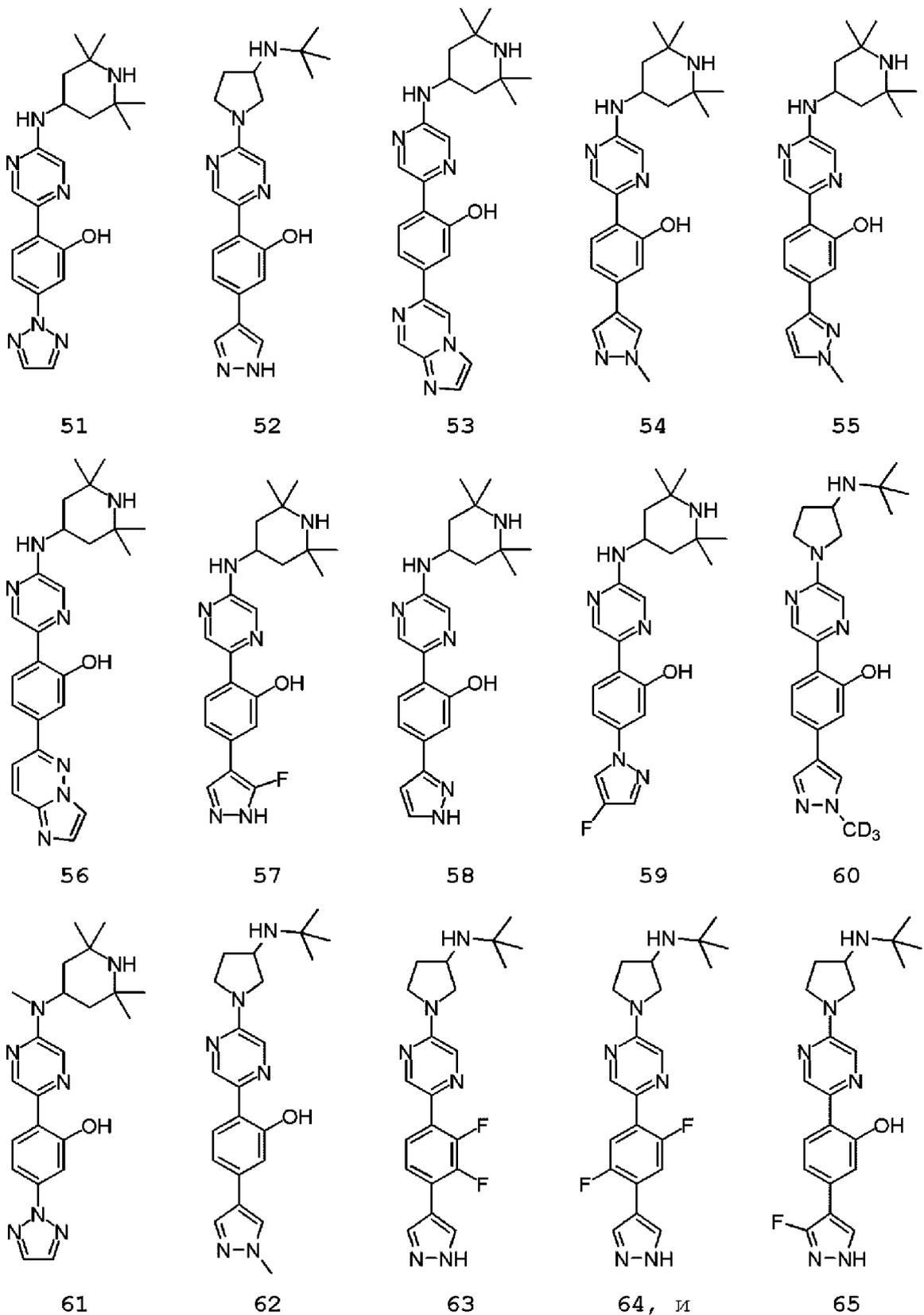
48



49



50



где форма соединения выбрана из группы, состоящей из формы его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомера.

Один аспект соединения формулы (I) или его формы (где номер соединения (#<sup>1</sup>) указывает, что была выделена солевая форма) включает соединение, выбранное из

группы, состоящей из следующих:

Соед.	Название
1	4-(3-гидрокси-4-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенил)пиридин-2-ол
2 <sup>1</sup>	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиразин-2-ил}фенол
3	2-{5-[(7-азадиспиро[5.1.5 <sup>8</sup> .3 <sup>6</sup> ])гексадекан-15-ил](метил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
4	5-[2,5-дихлор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин
5	5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
6 <sup>1</sup>	2-[5-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиразин-2-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
7 <sup>1</sup>	2-{5-[(пиперидин-4-ил)окси]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
8 <sup>1</sup>	2-{5-[(пиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
9	2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-[5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол
10 <sup>1</sup>	2-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиразин
11	5-[2-фтор-5-метил-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин
12	5-(5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
13 <sup>1</sup>	5-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин
14	5-(3-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
15	5-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин
16	5-[3-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин
17	5-[3,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин
18	4-(3-гидрокси-4-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-

- 2-ил}фенил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
- 19 2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1H-пиразол-1-ил)фенол
- 20 2-{5-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
- 21 2-[5-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиразин-2-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
- 22 4-фтор-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
- 23 5-[5-хлор-2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин
- 24 4-фтор-5-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-2-(1H-пиразол-4-ил)бензонитрил
- 25<sup>1</sup> 2-[5-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси)пиразин-2-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
- 26<sup>1</sup> 2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
- 27 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 28<sup>1</sup> 5-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил-1H-пиразол-4-ил]-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 29 (5-(2-гидрокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)пиразин-2-ил)(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метанон
- 30 2-(5-(2-гидрокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)пиразин-2-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)ацетонитрил
- 31 2-(5-(амино(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)пиразин-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
- 32 2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)-5-(1,3,5-триазин-2-ил)фенол
- 33 4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-1,3,5-триазин-2-ол
- 34 5-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенол
- 35 5-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенол
- 36 5-(5-хлор-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенол

- 37 4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-1H-пиразол-5-карбонитрил
- 38 5-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенол
- 39 5-(5-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенол
- 40 4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил
- 41 5-[2,3-дифтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин
- 42 5-[2,5-дифтор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин
- 43<sup>1</sup> 5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 44<sup>1</sup> 5-(пиридин-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 45<sup>1</sup> 5-(пиридин-3-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 46<sup>1</sup> 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 47<sup>1</sup> 5-(пиримидин-2-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 48<sup>1</sup> 5-(пиридин-2-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 49<sup>1</sup> 5-(6-метоксипиримидин-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 50<sup>1</sup> 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 51<sup>1</sup> 2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенол
- 52<sup>1</sup> 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
- 53<sup>1</sup> 5-(имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 54<sup>1</sup> 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-

- ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 55** 5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 56<sup>1</sup>** 5-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 57<sup>1</sup>** 5-(5-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 58<sup>1</sup>** 5-(1Н-пиразол-3-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 59<sup>1</sup>** 5-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол
- 60<sup>1</sup>** 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил-1Н-пиразол-4-ил]фенол
- 61<sup>1</sup>** 2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол
- 62<sup>1</sup>** 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенол
- 63<sup>1</sup>** N-трет-бутил-1-{5-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]пиразин-2-ил}пирролидин-3-амин
- 64<sup>1</sup>** N-трет-бутил-1-{5-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]пиразин-2-ил}пирролидин-3-амин и
- 65<sup>1</sup>** 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол;

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из формы его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомера.

Другой аспект соединения формулы (I) или его формы представляет собой соль соединения, выбранную из группы, состоящей из следующих:

**Соед.      Название**

<b>2</b>	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиразин-2-ил}фенол гидрохлорид
<b>6</b>	2-[5-(гексагидропирроло[3,4- <i>c</i> ]пиррол-2(1Н)-ил)пиразин-2-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол тетрагидрохлорид
<b>7</b>	2-{5-[(пиперидин-4-ил)окси]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол тригидрохлорид

- 2-{5-[(пиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол  
8 тетрагидрохлорид
- 2-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-  
10 ил)окси]пиразин тригидрохлорид
- 5-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-  
13 тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин гидрохлорид
- 2-[5-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси)пиразин-2-ил]-5-(1H-пиразол-4-  
25 ил)фенол гидрохлорид
- 2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1H-  
26 пиразол-4-ил)фенол гидробромид
- 5-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил-1H-пиразол-4-ил]-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-  
28 ил)амино]пиразин-2-ил}фенол дигидрохлорид
- 5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-  
43 ил)амино]пиразин-2-ил}фенол дигидрохлорид
- 5-(пиридин-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-  
44 ил}фенол формиат
- 5-(пиридин-3-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-  
45 ил}фенол формиат
- 5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-  
46 2-ил}фенол формиат
- 5-(пиримидин-2-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-  
47 2-ил}фенол формиат
- 5-(пиридин-2-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-  
48 ил}фенол формиат
- 5-(6-метоксипиримидин-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-  
49 ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат
- 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-  
50 ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат
- 2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(2H-1,2,3-  
51 триазол-2-ил)фенол формиат
- 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(1H-пиразол-4-  
52 ил)фенол дигидрохлорид
- 5-(имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-  
53 ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат

- 54 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат
- 56 5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат
- 57 5-(5-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат
- 58 5-(1Н-пиразол-3-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат
- 59 5-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат
- 60 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-[1-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил-1Н-пиразол-4-ил]фенол дигидрохлорид
- 61 2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол дигидрохлорид
- 62 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенол дигидрохлорид
- 63 N-трет-бутил-1-{5-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]пиразин-2-ил}пирролидин-3-амин дигидрохлорид
- 64 N-трет-бутил-1-{5-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]пиразин-2-ил}пирролидин-3-амин дигидрохлорид и
- 65 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол дигидрохлорид;

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из формы его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомера.

Один аспект настоящего описания включает способ профилактики, лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Один аспект настоящего описания включает способ лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Другой аспект настоящего описания включает способ лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или ее формы.

Один аспект настоящего описания включает способ применения соединения формулы (I) или его формы или композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы или композиции.

Другой аспект настоящего описания включает способ применения соли соединения формулы (I) или ее формы или композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или ее формы.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Другой аспект настоящего описания включает применение соли соединения формулы (I) или ее формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или ее формы.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для получения лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

Другой аспект настоящего описания включает применение соли соединения формулы (I) или ее формы для получения лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы в комбинированном продукте с одним или несколькими терапевтическими средствами для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в комбинации с эффективным количеством одного или нескольких средств.

Другой аспект настоящего описания включает применение соли соединения формулы (I) или ее формы в комбинированном продукте с одним или несколькими терапевтическими средствами для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или ее формы в комбинации с эффективным количеством одного или нескольких средств.

#### **Химические определения**

Химические термины, используемые выше и далее в описании, если конкретно не указано иное, должны пониматься специалистами в данной области как имеющие следующие указанные значения.

В контексте настоящей заявки термин “C<sub>1-4</sub>алкил”, как правило, относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до четырех атомов углерода в цепи с линейной или разветвленной конфигурацией, включая, но не ограничиваясь этим, метил, этил, н-пропил (также обозначаемый как пропил или пропанил), изопропил, н-бутил (также обозначаемый как бутил или бутанил), изобутил,

втор-бутил, трет-бутил и т.п.  $C_{1-4}$ алкильный радикал необязательно замещен группами заместителей, описанными в настоящей заявке, где это позволяют доступные валентности.

В контексте настоящей заявки термин " $C_{2-4}$ алкенил", как правило, относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до четырех атомов углерода в цепи с линейной или разветвленной конфигурацией и одну или несколько углерод-углеродных двойных связей в ней, включая, но не ограничиваясь этим, этенил (также обозначаемый как винил), аллил, пропенил и т.п.  $C_{2-4}$ алкенильный радикал необязательно замещен группами заместителей, описанными в настоящей заявке, где это позволяют доступные валентности.

В контексте настоящей заявки термин " $C_{2-8}$ алкинил", как правило, относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до восьми атомов углерода в цепи с линейной или разветвленной конфигурацией и одну или несколько углерод-углеродных тройных связей в ней, включая, но не ограничиваясь этим, этинил, пропилил, бутилил и т.п. В некоторых аспектах  $C_{2-8}$ алкинил включает, но не ограничивается этим,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{2-4}$ алкинил и т.п.  $C_{2-8}$ алкинильный радикал необязательно замещен группами заместителей, описанными в настоящей заявке, где это позволяют доступные валентности.

В контексте настоящей заявки термин " $C_{1-4}$ алкокси", как правило, относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до четырех атомов углерода в цепи с линейной или разветвленной конфигурацией, формулы:  $-O-C_{1-4}$ алкил, включая, но не ограничиваясь этим, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т.п.  $C_{1-4}$ алкокси радикал необязательно замещен группами заместителей, описанными в настоящей заявке, где это позволяют доступные валентности.

В контексте настоящей заявки термин " $C_{3-10}$ циклоалкил", как правило, относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включая, но не ограничиваясь этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и т.п.  $C_{3-10}$ циклоалкильный радикал необязательно замещен группами заместителей, описанными в настоящей заявке, где это позволяют доступные валентности.

В контексте настоящей заявки термин "арил", как правило, относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому ароматическому радикалу с кольцевой структурой из атомов углерода, включая, но не ограничиваясь этим, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил, азуленил, фенантренил и т.п. Арильный радикал необязательно замещен группами заместителей, описанными в настоящей заявке, где это позволяют доступные валентности.

В контексте настоящей заявки, термин "гетероарил", как правило, относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому ароматическому радикалу с кольцевой структурой из атомов углерода, в которой один или несколько углеродных атомов, являющихся кольцевыми членами, были замещены, где это возможно с точки

зрения стабильности структуры, одним или несколькими гетероатомами, такими как атом O, S или N, включая, но не ограничиваясь этим, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, 1,3-тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, индолил, индазолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоимидазолил, 1,3-бензотиазолил, 1,3-бензоксазолил, пуридил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,3-дiazинил, 1,2-diazинил, 1,2-diazoлил, 1,4-diazанафталил, акридинил, фуро[3,2-b]пиридинил, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 6H-тиено[2,3-b]пирролил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 1H-пирроло[2,3-c]пиридинил, 1H-пирроло[3,2-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиразинил, пирроло[1,2-b]пиридазинил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, пиразоло[1,5-a]пиразинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, 3H-имидазо[4,5-b]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, имидазо[1,2-c]пиримидинил, имидазо[1,2-b]пиридазинил, имидазо[1,2-a]пиразинил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиadiaзолил, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил и т.п. Гетероарильный радикал необязательно замещен по атому углерода или азота, являющемуся кольцевым членом, группами заместителей, описанными в настоящей заявке, где это позволяют доступные валентности.

В некоторых аспектах, номенклатура для гетероарильного радикала может различаться, например, в не ограничивающих примерах, где фуранил также может обозначаться как фурил, тиенил также может обозначаться как тиофенил, пиридинил также может обозначаться как пиридил, бензотиенил также может обозначаться как бензотиофенил, а 1,3-бензоксазолил также может обозначаться как 1,3-бензооксазолил.

В некоторых других аспектах термин для гетероарильного радикала также может включать другие региоизомеры, например, в не ограничивающих примерах, где термин пирролил также может включать 2H-пирролил, 3H-пирролил и т.п., термин пиразолил также может включать 1H-пиразолил и т.п., термин имидазолил также может включать 1H-имидазолил и т.п., термин триазолил также может включать 1H-1,2,3-триазолил и т.п., термин оксадиазолил также может включать 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил и т.п., термин тетразолил также может включать 1H-тетразолил, 2H-тетразолил и т.п., термин индолил также может включать 1H-индолил и т.п., термин индазолил также может включать 1H-индазолил, 2H-индазолил и т.п., термин бензоимидазолил также может включать 1H-бензоимидазолил, а термин пуридил также может включать 9H-пуридил и т.п.

В контексте настоящей заявки термин “гетероцикл”, как правило, относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому радикалу с кольцевой структурой из атомов углерода, в которой один или несколько углеродных атомов, являющихся кольцевыми членами, были замещены, где это возможно с точки зрения стабильности структуры, гетероатомом, таким как атом O, S или N, включая, но не ограничиваясь этим, оксиранил, оксетанил, азетидинил,

тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, триазолинил, триазолидинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, тиadiaзолинил, тиadiaзолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, пиранил, дигидро-2H-пиранил, тиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-дiazепанил, 1,3-бензодиоксолил, 1,4-бензодиоксанил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ил, (3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ил, (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ил, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(2H)-ил, (3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(2H)-ил, (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(2H)-ил, гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-(1H)-ил, (3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-(1H)-ил, (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-(1H)-ил, октагидро-5H-пирроло[3,2-c]пиридинил, октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинил, (4aR,7aR)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинил, (4aS,7aS)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинил, гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ил, (7R,8aS)-гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ил, (8aS)-гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ил, (8aR)-гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ил, (8aS)-октагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ил, (8aR)-октагидропирроло[1,2-a]пиразин-(1H)-ил, гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-(2H)-он, октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, (1R,5S)-3-азабицикло[3.1.0]гексил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октил, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енил, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-енил, 9-азабицикло[3.3.1]нонил, (1R,5S)-9-азабицикло[3.3.1]нонил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октил, (1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октил, 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонил, азаспиро[3.3]гептил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептил, 2,6-дiazаспиро[3.4]октил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонил, 5,8-дiazаспиро[3.5]нонил, 2,7-дiazаспиро[4.4]нонил, 6,9-дiazаспиро[4.5]децил, 7-азадиспиро[5.1.5<sup>8</sup>.3<sup>6</sup>]гексадеканил и т.п. Гетероциклический радикал необязательно замещен по углеродному или азотному кольцевому атому группами заместителей, описанными в настоящей заявке, где это позволяют доступные валентности.

В некоторых аспектах, номенклатура для гетероциклического радикала может различаться, например, в не ограничивающих примерах, где 1,3-бензодиоксолил также может обозначаться как бензо[d][1,3]диоксолил, а 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил также может обозначаться как 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил.

В контексте настоящей заявки термин “C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -C<sub>1-4</sub>алкил-O-C<sub>1-4</sub>алкил.

В контексте настоящей заявки термин “C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-4</sub>алкил-амино” относится к радикалу формулы: -NH-C<sub>1-4</sub>алкил-O-C<sub>1-4</sub>алкил.

В контексте настоящей заявки термин “(C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино” относится



В контексте настоящей заявки термин “(C<sub>1-4</sub>алкил-амино-C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино” относится к радикалу формулы: -N(C<sub>1-4</sub>алкил-NH-C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “[C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино-C<sub>1-4</sub>алкил]<sub>2</sub>-амино” относится к радикалу формулы: -N[C<sub>1-4</sub>алкил-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “(C<sub>1-4</sub>алкил-амино-C<sub>1-4</sub>алкил)(C<sub>1-4</sub>алкил)амино” относится к радикалу формулы: -N(C<sub>1-4</sub>алкил)(C<sub>1-4</sub>алкил-NH-C<sub>1-4</sub>алкил).

В контексте настоящей заявки термин “[C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино-C<sub>1-4</sub>алкил](C<sub>1-4</sub>алкил)амино” относится к радикалу формулы: -N(C<sub>1-4</sub>алкил)[C<sub>1-4</sub>алкил-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>].

В контексте настоящей заявки термин “C<sub>1-4</sub>алкил-амино-C<sub>2-8</sub>алкинил” относится к радикалу формулы: -C<sub>2-8</sub>алкинил-NH-C<sub>1-4</sub>алкил.

В контексте настоящей заявки термин “(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино-C<sub>2-8</sub>алкинил” относится к радикалу формулы: -C<sub>2-8</sub>алкинил-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “C<sub>1-4</sub>алкил-карбонил” относится к радикалу формулы: -C(O)-C<sub>1-4</sub>алкил.

В контексте настоящей заявки термин “C<sub>1-4</sub>алкил-карбонил-амино” относится к радикалу формулы: -NH-C(O)-C<sub>1-4</sub>алкил.

В контексте настоящей заявки термин “C<sub>1-4</sub>алкил-тио” относится к радикалу формулы: -S-C<sub>1-4</sub>алкил.

В контексте настоящей заявки термин “амино-C<sub>2-8</sub>алкенил” относится к радикалу формулы: -C<sub>2-8</sub>алкенил-NH<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “амино-C<sub>1-4</sub>алкокси” относится к радикалу формулы: -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “амино-C<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “амино-C<sub>1-4</sub>алкил-амино” относится к радикалу формулы: -NH-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “(амино-C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино” относится к радикалу формулы: -N(C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “(амино-C<sub>1-4</sub>алкил)(C<sub>1-4</sub>алкил)амино” относится к радикалу формулы: -N(C<sub>1-4</sub>алкил)(C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>).

В контексте настоящей заявки термин “амино-C<sub>2-8</sub>алкинил” относится к радикалу формулы: -C<sub>2-8</sub>алкинил-NH<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “арил-C<sub>1-4</sub>алкокси-карбонил” относится к радикалу формулы: -C(O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил-арил.

В контексте настоящей заявки термин “арил-C<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -C<sub>1-4</sub>алкил-арил.

В контексте настоящей заявки термин “арил-C<sub>1-4</sub>алкил-амино” относится к радикалу формулы: -NH-C<sub>1-4</sub>алкил-арил.

В контексте настоящей заявки термин “(арил-C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино” относится к радикалу формулы: -N(C<sub>1-4</sub>алкил-арил)<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “(арил-С<sub>1-4</sub>алкил)(С<sub>1-4</sub>алкил)амино” относится к радикалу формулы: -N(С<sub>1-4</sub>алкил)(С<sub>1-4</sub>алкил-арил).

В контексте настоящей заявки термин “арил-С<sub>1-4</sub>алкил-амино-С<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-NH-С<sub>1-4</sub>алкил-арил.

В контексте настоящей заявки термин “(арил-С<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино-С<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-N(С<sub>1-4</sub>алкил-арил)<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “(арил-С<sub>1-4</sub>алкил)(С<sub>1-4</sub>алкил)амино-С<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-N(С<sub>1-4</sub>алкил)(С<sub>1-4</sub>алкил-арил).

В контексте настоящей заявки термин “арил-амино” относится к радикалу формулы: -NH-арил.

В контексте настоящей заявки термин “арил-амино-карбонил” относится к радикалу формулы: -C(O)-NH-арил.

В контексте настоящей заявки термин “арил-сульфонилокси-С<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-O-SO<sub>2</sub>-арил.

В контексте настоящей заявки термин “бензокси-карбонил” относится к радикалу формулы: -C(O)-O-CH<sub>2</sub>-фенил.

В контексте настоящей заявки термин “С<sub>3-14</sub>циклоалкил-С<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-С<sub>3-14</sub>циклоалкил.

В контексте настоящей заявки термин “С<sub>3-14</sub>циклоалкил-амино” относится к радикалу формулы: -NH-С<sub>3-14</sub>циклоалкил.

В контексте настоящей заявки термин “С<sub>3-14</sub>циклоалкил-окси” относится к радикалу формулы: -O-С<sub>3-14</sub>циклоалкил.

В контексте настоящей заявки термин “дейтеро-С<sub>1-4</sub>алкил,” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-дейтеро, где С<sub>1-4</sub>алкил частично или полностью замещен одним или несколькими атомами дейтерия, где это позволяют доступные валентности.

В контексте настоящей заявки термин “гало” или “галоген”, как правило, относится к галогеновому радикалу, включая фтор, хлор, бром и иод.

В контексте настоящей заявки термин “галоген-С<sub>1-4</sub>алкокси” относится к радикалу формулы: -O-С<sub>1-4</sub>алкил-галоген, где С<sub>1-4</sub>алкил частично или полностью замещен одним или несколькими атомами галогена, где это позволяют доступные валентности.

В контексте настоящей заявки термин “галоген-С<sub>1-4</sub>алкил” относится к радикалу формулы: -С<sub>1-4</sub>алкил-галоген, где С<sub>1-4</sub>алкил частично или полностью замещен одним или несколькими атомами галогена, где это позволяют доступные валентности.

В контексте настоящей заявки термин “галоген-С<sub>1-4</sub>алкил-амино” относится к радикалу формулы: -NH-С<sub>1-4</sub>алкил-галоген.

В контексте настоящей заявки термин “(галоген-С<sub>1-4</sub>алкил)(С<sub>1-4</sub>алкил)амино” относится к радикалу формулы: -N(С<sub>1-4</sub>алкил)(С<sub>1-4</sub>алкил-галоген).

В контексте настоящей заявки термин “(галоген-С<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино” относится к радикалу формулы: -N(С<sub>1-4</sub>алкил-галоген)<sub>2</sub>.

В контексте настоящей заявки термин “гетероарил-С<sub>1-4</sub>алкокси” относится к



В контексте настоящей заявки термин “гетероциклил-карбонил” относится к радикалу формулы:  $-C(O)$ -гетероциклил.

В контексте настоящей заявки термин “гетероциклил-карбонил-окси” относится к радикалу формулы:  $-O-C(O)$ -гетероциклил.

В контексте настоящей заявки термин “гетероциклил-окси” относится к радикалу формулы:  $-O$ -гетероциклил.

В контексте настоящей заявки термин “гидрокси” относится к радикалу формулы:  $-OH$ .

В контексте настоящей заявки термин “гидрокси- $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-4}$ алкил” относится к радикалу формулы:  $-C_{1-4}$ алкил- $O-C_{1-4}$ алкил- $OH$ .

В контексте настоящей заявки термин “гидрокси- $C_{1-4}$ алкил” относится к радикалу формулы:  $-C_{1-4}$ алкил- $OH$ , где  $C_{1-4}$ алкил частично или полностью замещен одним или несколькими гидрокси радикалами, где это позволяют доступные валентности.

В контексте настоящей заявки термин “гидрокси- $C_{1-4}$ алкил-амино” относится к радикалу формулы:  $-NH-C_{1-4}$ алкил- $OH$ .

В контексте настоящей заявки термин “(гидрокси- $C_{1-4}$ алкил) $_2$ -амино” относится к радикалу формулы:  $-N(C_{1-4}$ алкил- $OH)_2$ .

В контексте настоящей заявки термин “(гидрокси- $C_{1-4}$ алкил)( $C_{1-4}$ алкил)амино” относится к радикалу формулы:  $-N(C_{1-4}$ алкил)( $C_{1-4}$ алкил- $OH$ ).

В контексте настоящей заявки термин “гидрокси- $C_{1-4}$ алкил-амино- $C_{1-4}$ алкил” относится к радикалу формулы:  $-C_{1-4}$ алкил- $NH-C_{1-4}$ алкил- $OH$ .

В контексте настоящей заявки термин “(гидрокси- $C_{1-4}$ алкил) $_2$ -амино- $C_{1-4}$ алкил” относится к радикалу формулы:  $-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил- $OH)_2$ .

В контексте настоящей заявки термин “(гидрокси- $C_{1-4}$ алкил)( $C_{1-4}$ алкил)амино- $C_{1-4}$ алкил” относится к радикалу формулы:  $-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил)( $C_{1-4}$ алкил- $OH$ ).

В контексте настоящей заявки термин “гидрокси- $C_{1-4}$ алкил-амино- $C_{1-4}$ алкокси” относится к радикалу формулы:  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH-C_{1-4}$ алкил- $OH$ .

В контексте настоящей заявки термин “(гидрокси- $C_{1-4}$ алкил) $_2$ -амино- $C_{1-4}$ алкокси” относится к радикалу формулы:  $-O-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил- $OH)_2$ .

В контексте настоящей заявки термин “(гидрокси- $C_{1-4}$ алкил)( $C_{1-4}$ алкил)амино- $C_{1-4}$ алкокси” относится к радикалу формулы:  $-O-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил)( $C_{1-4}$ алкил- $OH$ ).

В контексте настоящей заявки термин “гидрокси- $C_{1-4}$ алкил-амино- $C_{1-4}$ алкил-амино” относится к радикалу формулы:  $-NH-C_{1-4}$ алкил- $NH-C_{1-4}$ алкил- $OH$ .

В контексте настоящей заявки термин “(гидрокси- $C_{1-4}$ алкил-амино- $C_{1-4}$ алкил) $_2$ -амино” относится к радикалу формулы:  $-N(C_{1-4}$ алкил- $NH-C_{1-4}$ алкил- $OH)_2$ .

В контексте настоящей заявки термин “(гидрокси- $C_{1-4}$ алкил) $_2$ -амино- $C_{1-4}$ алкил-амино” относится к радикалу формулы:  $-NH-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил- $OH)_2$ .

В контексте настоящей заявки термин “(гидрокси- $C_{1-4}$ алкил-амино- $C_{1-4}$ алкил)( $C_{1-4}$ алкил)амино” относится к радикалу формулы:  $-N(C_{1-4}$ алкил)( $C_{1-4}$ алкил- $NH-C_{1-4}$ алкил- $OH$ ).

В контексте настоящей заявки термин “[гидрокси- $C_{1-4}$ алкил) $_2$ -амино- $C_{1-4}$ алкил]( $C_{1-4}$ алкил)

4алкил)амино” относится к радикалу формулы:  $-N(C_{1-4}\text{алкил})[C_{1-4}\text{алкил}-N(C_{1-4}\text{алкил}-OH)_2]$ .

В контексте настоящей заявки термин “(гидрокси- $C_{1-4}$ алкил)( $C_{1-4}$ алкил)амино- $C_{1-4}$ алкил-амино” относится к радикалу формулы:  $-NH-C_{1-4}\text{алкил}-N(C_{1-4}\text{алкил}, C_{1-4}\text{алкил}-OH)$ .

В контексте настоящей заявки термин “[гидрокси- $C_{1-4}$ алкил)( $C_{1-4}$ алкил)амино- $C_{1-4}$ алкил]( $C_{1-4}$ алкил)амино” относится к радикалу формулы:  $-N(C_{1-4}\text{алкил})[C_{1-4}\text{алкил}-N(C_{1-4}\text{алкил})(C_{1-4}\text{алкил}-OH)]$ .

В контексте настоящей заявки термин “заместитель” означает позиционные переменные на атомах ядра молекулы, которые замещены в указанном положении атома с заменой одного или нескольких атомов водорода на указанном атоме, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Специалистам в данной области следует принять во внимание, что любой углерод, а также гетероатом с валентностями, которые окажутся ненасыщенными, как описано или показано в настоящей заявке, как предполагается, имеют достаточное количество атома(атомов) водорода для удовлетворения описанным или показанным валентностям. В некоторых случаях один или несколько заместителей, имеющих двойную связь (например, “оксо” или “=O”) в качестве точки присоединения, могут быть описаны, показаны или перечислены в настоящей заявке в группе заместителей, где структура может показывать только простую связь в качестве точки присоединения к структуре ядра формулы (I). Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что, хотя показана только простая связь, двойная связь предполагается для этих заместителей.

В контексте настоящей заявки термин “и т.п.” со ссылкой на определения химических терминов, представленных в настоящей заявке, означает, что вариации в химических структурах, которые может ожидать специалист в данной области техники, включают, без ограничения, изомеры (включая цепи, разветвление или позиционные структурные изомеры), гидратацию кольцевых систем (включая насыщенность или частичную ненасыщенность моноциклических, бициклических или полициклических кольцевых структур) и все другие варианты, если это допускается доступными валентностями, которые приводят к стабильному соединению.

Для целей настоящего описания, когда одна или несколько переменных, таких как заместители для соединения формулы (I) или его формы, охватывают функциональные группы, включенные в соединение формулы (I), каждая функциональная группа в любом положении в раскрываемом соединении может быть независимо выбрана и, при необходимости, независимо и/или необязательно замещена.

В контексте настоящей заявки термины “независимо выбранный” или “каждый выбранный” относятся к функциональным переменным в перечне заместителей, которые могут встречаться более одного раза в структуре Формулы (I), при этом паттерн замещения в каждом случае не зависит от паттерна в любом другом случае. Кроме того, подразумевается, что использование родового заместителя в любой формуле или

структуре для соединения, описанного в настоящей заявке, включает замену родового заместителя видовыми заместителями, которые включены в конкретный род, например, арил может быть заменен на фенил или нафталинил и т.п., и что полученное соединение должно быть включено в объем соединений, описанных в настоящей заявке.

В контексте настоящей заявки предполагается, что термины “каждый случай или “в каждом случае, когда он присутствует” при использовании перед фразой, такой как “...С<sub>3-14</sub>циклоалкил, С<sub>3-14</sub>циклоалкил-С<sub>1-4</sub>алкил, арил, арил-С<sub>1-4</sub>алкил, гетероарил, гетероарил-С<sub>1-4</sub>алкил, гетероциклил и гетероциклил-С<sub>1-4</sub>алкил”, относятся к С<sub>3-14</sub>циклоалкильной, арильной, гетероарильной и гетероциклильной кольцевым системам, когда каждая из них присутствует либо отдельно, либо в качестве заместителя.

В контексте настоящей заявки термин “необязательно замещенный” означает необязательное замещение указанными заместителями, группами, радикалами или фрагментами.

### **Формы соединения**

В контексте настоящей заявки термин “форма” означает соединение формулы (I), имеющее форму, выбранную из группы, состоящей из формы его свободной кислоты, свободного основания, пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В некоторых аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения формулы (I) представляет собой его свободную кислоту, свободное основание или соль.

В некоторых аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения формулы (I) представляет собой его соль.

В некоторых аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения формулы (I) представляет собой его изотополог.

В некоторых аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения формулы (I) представляет собой его стереоизомер, рацемат, энантиомер или диастереомер.

В некоторых аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения формулы (I) представляет собой его таутомер.

В некоторых аспектах, описанных в настоящей заявке, форма соединения формулы (I) представляет собой его фармацевтически приемлемую форму.

В некоторых аспектах, описанных в настоящей заявке, соединение формулы (I) или его форма являются выделенными для использования.

В контексте настоящей заявки термин “выделенный” означает физическое состояние соединения формулы (I) или его формы после выделения и/или очистки из процесса синтеза (например, из реакционной смеси) или природного источника или их комбинации в соответствии со способом или способами выделения или очистки, описанными в настоящей заявке или которые хорошо известны квалифицированным специалистам (например, хроматография, перекристаллизация и т.п.), с достаточной чистотой, чтобы их можно было охарактеризовать стандартными аналитическими методами, описанными в настоящей заявке или хорошо известными опытным

специалистам.

В контексте настоящей заявки термин “защищенный” означает, что функциональная группа в соединении формулы (I) или в его форме находится в форме, модифицированной для предотвращения нежелательных побочных реакций на защищенном участке, когда соединение подвергают взаимодействию. Подходящие защитные группы должны быть известны специалистам в данной области техники, а также их можно найти в стандартных справочниках, таких как, например, T.W. Greene et al, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York. Такие функциональные группы включают гидроксильную, фенольную, амино и карбоновую кислоту. Подходящие защитные группы для гидроксильной или фенольной групп включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил, метоксиметанол и т.п. Подходящие защитные группы для амино, амидино и гуанидино групп включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают сложные алкиловые, ариловые или арилалкиловые эфиры. В некоторых случаях защитная группа также может представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга или 2-хлортритилхлоридная смола. Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методами, которые хорошо известны специалистам в данной области, и как описано в настоящей заявке. Специалистам в данной области также должно быть понятно, что, хотя такие защищенные производные соединений, описанных в настоящей заявке, могут не обладать фармакологической активностью как таковые, они могут быть введены субъекту, а затем метаболизироваться в организме с образованием соединений, описанных в настоящей заявке, которые являются фармакологически активными. Поэтому такие производные можно назвать “пролекарствами”. Все пролекарства соединений, описанных в настоящей заявке, включены в объем применения, описанного в настоящей заявке.

В контексте настоящей заявки термин “пролекарство” означает форму соединения по настоящему изобретению (например, предшественника лекарственного средства), которая преобразуется *in vivo* с образованием активного соединения формулы (I) или его формы. Преобразование может происходить посредством различных механизмов (например, метаболических и/или неметаболических химических процессов), таких как, например, гидролиз и/или метаболизм в крови, печени и/или других органах и тканях. Обсуждение использования пролекарств представлено в T. Higuchi and W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, а также в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

В одном примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может включать сложный эфир, образованный заменой атома водорода кислотной группы функциональной группой, такой как алкил и т.п. В другом примере, когда соединение формулы (I) или его форма

содержит гидроксильную функциональную группу, форму пролекарства можно получить заменой атома водорода гидроксила другой функциональной группой, такой как алкил, алкилкарбонил или сложный эфир фосфиновой кислоты и т.п. В другом примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит функциональную группу амина, форму пролекарства можно получить путем замены одного или нескольких атомов водорода амина функциональной группой, такой как алкил или замещенный карбонил. Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I) или их формы включают соединения, замещенные одной или несколькими из следующих групп: сложные эфиры карбоновых кислот, сложные эфиры сульфоновых кислот, сложные эфиры аминокислот, сложные эфиры фосфиновой кислоты и моно-, ди- или трифосфатные эфиры или алкильные заместители, где это необходимо. Как описано в настоящей заявке, специалистам в данной области должно быть понятно, что один или несколько таких заместителей можно использовать для получения соединения формулы (I) или его формы в качестве пролекарства.

Одно или несколько соединений, описанных в настоящей заявке, могут существовать в несольватированной, а также сольватированной форме с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п., и описание в настоящей заявке предназначено для охвата как сольватированных, так и несольватированных форм.

В контексте настоящей заявки термин “сольват” означает физическую ассоциацию соединения, описанного в настоящей заявке, с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает разные степени ионного и ковалентного связывания, включая водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. В контексте настоящей заявки “сольват” охватывает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Не ограничивающие примеры подходящих сольватов включают этаноляты, метаноляты и т.п.

В контексте настоящей заявки термин “гидрат” означает сольват, где молекула растворителя представляет собой воду.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые предусматриваются как включенные в объем настоящего описания. Подразумевается, что ссылка на соединение формулы (I) или его форму в настоящей заявке включает ссылку на его солевые формы, если не указано иное. Термин “соль(соли)” в контексте настоящей заявки обозначает кислотные соли, образованные неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение формулы (I) или его форма содержит как щелочную группу, такую как, без ограничения, аминогруппу, так и кислотную группу, такую как, но не ограничиваясь этим, карбоновая кислота, могут быть образованы цвиттерионы (“внутренние соли”), и они включены в термин “соль(соли)”, как он используется в настоящей заявке.

Термин “фармацевтически приемлемая соль(соли)”, как он используется в настоящей заявке, означает соли описанных в настоящей заявке соединений, которые безопасны и эффективны (т.е. нетоксичны, физиологически приемлемы) для применения для млекопитающих и обладают биологической активностью, хотя другие соли тоже полезны. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения формулы (I) или его формы с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой осаждается соль, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Фармацевтически приемлемые соли включают одну или несколько солей кислотных или щелочных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящей заявке. Конкретные аспекты кислотно-аддитивных солей включают, но не ограничиваются этим, ацетат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, хлорид, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, этансульфонат, формиат, фумарат, гентизинат, глюконат, глюкаронат, глутамат, йодид, изоникотинат, лактат, малеат, метансульфонат, нафталинсульфонат, нитрат, оксалат, памоат, пантотенат, фосфат, пропионат, сахарат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат (также известный как тозилат), трифторацетатные соли и т.п. Некоторые конкретные аспекты кислотно-аддитивных солей включают хлорид или дихлорид.

Кроме того, кислоты, которые обычно считаются подходящими для образования фармацевтически полезных солей из щелочных фармацевтических соединений, обсуждаются, например, в P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33, 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; and in The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на их веб-сайте). Эти раскрытия включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Подходящие щелочные соли включают, но не ограничиваются этим, соли алюминия, аммония, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка.

Подразумевается, что все такие кислотные соли и щелочные соли входят в объем фармацевтически приемлемых солей, как описано в настоящей заявке. Кроме того, все такие кислотные и щелочные соли считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений для целей настоящего описания.

Соединения формулы (I) и их формы могут также существовать в таутомерной форме. Предполагается, что все такие таутомерные формы входят в объем соединений формулы (I) или их форм, как описано в настоящей заявке.

Соединения формулы (I) или их формы могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Настоящее описание предназначено для включения всех стереоизомерных форм соединений формулы (I), а также их смесей, включая рацемические смеси.

Описанные в настоящей заявке соединения могут включать один или несколько

хиральных центров и как таковые могут существовать в виде рацемических смесей (R/S) или в виде практически чистых энантиомеров и диастереомеров. Соединения также могут существовать в виде по существу чистых (R) или (S) энантиомеров (когда присутствует один хиральный центр). В одном конкретном аспекте соединения, описанные в настоящей заявке, являются (S) изомерами и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу включающих только (S) изомер. В другом конкретном аспекте соединения, описанные в настоящей заявке, являются (R) изомерами и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу включающих только (R) изомер. Как должно быть понятно специалистам в данной области техники, когда присутствует более одного хирального центра, соединения, описанные в настоящей заявке, также могут существовать в виде (R, R), (R, S), (S, R) или (S, S) изомера, как определено Рекомендациями по номенклатуре IUPAC.

В контексте настоящей заявки термин “по существу чистый” относится к соединениям, состоящим по существу из одного изомера в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%, в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100% одного изомера.

В одном аспекте описания соединение формулы (I) или его форма представляет собой по существу чистую (S) энантиомерную форму, присутствующую в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%, в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100%.

В одном аспекте описания соединение Формулы (I) или его форма представляет собой по существу чистую (R) энантиомерную форму, присутствующую в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%, в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100%.

В контексте настоящей заявки “рацемат” означает любую смесь изомерных форм, которые не являются “энантиомерно чистыми”, включая смеси, такие как, без ограничения, в соотношении примерно 50/50, примерно 60/40, примерно 70/30 или примерно 80/20.

Кроме того, настоящее описание охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение формулы (I) или его форма включает двойную связь или конденсированное кольцо, как цис-, так и транс-формы, а также смеси охватываются объемом описания. Смеси диастереомеров можно разделить на отдельные диастереомеры на основании их физико-химических различий методами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить с использованием хиральной ВЭЖХ колонки или других хроматографических методов, известных специалистам в данной области. Энантиомеры также могут быть разделены путем преобразования энантиомерной

смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и преобразования (например, путем гидролиза) индивидуальных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений формулы (I) могут быть атропоизомерами (например, замещенные биарилы) и рассматриваются как часть настоящего описания.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.п.) соединений по изобретению (в том числе солей, сольватов, сложных эфиров и пролекарств соединений, а также солей, сольватов и сложных эфиров пролекарств), такие как те, которые могут существовать из-за асимметричных атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, предусматриваются как охватываемые объемом настоящего описания, как и изомеры положения (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Индивидуальные стереоизомеры соединений, описанных в настоящей заявке, могут, например, по существу не содержать других изомеров или могут присутствовать в рацемической смеси, как описано выше.

Использование терминов “соль”, “сольват”, “сложный эфир”, “пролекарство” и т.п. предназначено для равного применения к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или изотопологов соединений настоящего изобретения.

Термин “изотополог” относится к соединениям, обогащенным изотопами, описанным в настоящей заявке, которые идентичны перечисленным в настоящей заявке, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящей заявке, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{Cl}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно, каждый из которых также входит в объем этого описания.

Некоторые изотопно-обогащенные соединения, описанные в настоящей заявке (например, меченные  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ), полезны в анализах распределения соединений и/или субстрата в тканях. Изотопы трития (т.е.  $^3\text{H}$ ) и углерода-14 (т.е.  $^{14}\text{C}$ ) особенно предпочтительны из-за простоты их получения и детекции. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ), может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенным периодом полужизни *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

Полиморфные кристаллические и аморфные формы соединений формулы (I) и

солей, сольватов, гидратов, сложных эфиров и пролекарств соединений формулы (I) также предназначены для включения в настоящее описание.

### **Применения соединений**

В соответствии с предполагаемым объемом настоящего описания, аспекты настоящего описания включают соединения, которые были идентифицированы и, как было продемонстрировано, являются полезными для селективной профилактики, лечения или облегчения HD, и которые представлены для применения для профилактики, лечения или облегчения HD.

Один аспект настоящего описания включает способ профилактики, лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Один аспект настоящего описания включает способ лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Один аспект настоящего описания включает способ профилактики HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Один аспект настоящего описания включает способ лечения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Один аспект настоящего описания включает способ облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Другой аспект настоящего описания включает способ лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или ее формы.

Один аспект настоящего описания включает способ применения соединения формулы (I) или его формы или композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или ее формы или композиции.

Другой аспект настоящего описания включает способ применения соли соединения формулы (I) или ее формы или композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или ее формы.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Другой аспект настоящего описания включает применение соли соединения формулы (I) или ее формы для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в

этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или ее формы.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для получения лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

Другой аспект настоящего описания включает применение соли соединения формулы (I) или ее формы для получения лекарственного средства для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

Один аспект настоящего описания включает *in vitro* или *in vivo* применение соединения формулы (I) или его формы, обладающего активностью в отношении HD.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы в комбинированной терапии для обеспечения аддитивного или синергетического действия, таким образом обеспечивая возможность разработки комбинированного продукта для лечения или облегчения HD.

Другой аспект настоящего описания включает комбинированную терапию, включающую соединения, описанные в настоящей заявке, в комбинации с одним или несколькими известными лекарственными средствами или одной или несколькими известными терапиями, которые можно использовать для лечения HD независимо от того, отвечает или нет HD на известное лекарственное средство.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы в комбинированном продукте с одним или несколькими терапевтическими средствами для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в комбинации с эффективным количеством одного или нескольких средств.

Другой аспект настоящего описания включает применение соли соединения формулы (I) или ее формы в комбинированном продукте с одним или несколькими терапевтическими средствами для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или ее формы в комбинации с эффективным количеством одного или нескольких средств.

В одном аспекте применения или способа, представленного в настоящей заявке, соединения формулы (I) или их формы, используемые в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, можно вводить субъекту или приводить в контакт с клеткой(клетками) субъекта или пациента до, одновременно или после введения субъекту или пациенту или контактировании клетки с дополнительным средством(средствами). Соединение(соединения) формулы (I) или его форму и дополнительное средство(средства) можно вводить субъекту или приводить в контакт с клеткой в одной композиции или разных композициях. В конкретном аспекте

соединение(соединения) формулы (I) или его форму используют в комбинации с генной терапией для ингибирования экспрессии НТТ (с использованием, *например*, вирусных векторов для доставки) или с введением другого низкомолекулярного ингибитора НТТ. В другом конкретном аспекте соединение(соединения) формулы (I) или его форму используют в комбинации с заменой клеток с использованием дифференцированных не мутантных НТТ стволовых клеток. В другом конкретном аспекте соединение(соединения) формулы (I) или его форму используют в комбинации с заменой клеток с использованием дифференцированных НТТ стволовых клеток.

В одном аспекте в настоящей заявке представлено применение соединений формулы (I) или их форм в комбинации с поддерживающим стандартным лечением, включая паллиативное лечение.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для получения набора для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающего соединение формулы (I) или его форму и инструкции по введению эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для получения набора для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающего соединение формулы (I) или его форму и инструкции по введению эффективного количества соединения формулы (I) или его формы; и, необязательно, по введению субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в комбинированном продукте с эффективным количеством одного или нескольких терапевтических средств.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для получения набора для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающего соединение формулы (I) или его форму и инструкции по введению эффективного количества соединения формулы (I) или его формы; и, необязательно, по введению субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в комбинированном продукте с эффективным количеством одного или нескольких терапевтических средств; и, необязательно, по введению субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в комбинированном продукте с эффективным количеством одного или нескольких терапевтических средств в комбинированной терапии с поддерживающим стандартным лечением, где поддерживающее стандартное лечение является паллиативным лечением.

В одном отношении, для каждого из таких аспектов, субъект ранее не проходил лечение. В другом отношении, для каждого из таких аспектов, субъект ранее проходил лечение.

В контексте настоящей заявки термин “профилактика” относится к предотвращению возникновения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или состоянию, но у

него еще не диагностировано заболевание, расстройство и/или или состояние.

В контексте настоящей заявки термин “лечение” относится к ингибированию прогрессирования заболевания, расстройства или состояния у субъекта, уже демонстрирующего симптомы заболевания, расстройства и/или состояния, т.е. к остановке развития заболевания, расстройства и/или состояния, которым уже страдает субъект.

В контексте настоящей заявки термин “облегчение” относится к облегчению симптомов заболевания, расстройства или состояния у субъекта, уже демонстрирующего симптомы заболевания, расстройства и/или состояния, т.е. к индукции регрессии заболевания, расстройства и/или состояния, которым уже страдает субъект.

В контексте настоящей заявки термин “субъект” относится к животному или любому живому организму, обладающему ощущениями и способностью к произвольному движению, и которому требуется кислород и органическая пища. Неограничивающие примеры включают человека, приматов, лошадей, свиней, крупный рогатый скот, мышей, крыс, собак и кошек. В некоторых аспектах субъектом является млекопитающее или теплокровное позвоночное животное. В других аспектах субъектом является человек. В контексте настоящей заявки термин “пациент” может использоваться взаимозаменяемо с “субъектом” и “человеком”.

В контексте настоящей заявки термины “эффективное количество” или “терапевтически эффективное количество” означают количество соединения формулы (I) или его формы, композиции или лекарственного средства, которое обеспечивает целевую концентрацию в плазме, которая эффективна при лечении или облегчении HD, как описано в настоящей заявке, вызывая, таким образом, желаемый терапевтический, улучшающий, ингибирующий или профилактический эффект у субъекта, нуждающегося в этом. В одном аспекте эффективное количество может быть количеством, необходимым для лечения HD у субъекта или пациента, более конкретно, у человека.

В другом аспекте взаимосвязь концентрация-биологический эффект, наблюдаемая в отношении соединения формулы (I) или его формы, указывает на целевую концентрацию в плазме в пределах от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл, от приблизительно 0,05 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл или от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл. Для достижения таких концентраций в плазме соединения, описанные в настоящей заявке, можно вводить при дозах, которые варьируются, таких как, например, без ограничения, от 1,0 нг до 10000 мг.

В одном аспекте, дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме можно вводить в зависимости от конкретных факторов, связанных с субъектом или пациентом, где дозы, вводимые в зависимости от массы тела, могут быть в пределах от около 0,001 мг/кг/день до около 3500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 3000 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 2500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 2000 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 1500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 1000

мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 250 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 150 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 75 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 25 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 10 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 5 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 1 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 0,5 мг/кг/день, или от около 0,001 мг/кг/день до около 0,1 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 3500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 3000 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 2500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 2000 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 1500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 1000 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 250 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 150 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 75 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 25 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 10 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 5 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 1 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 0,5 мг/кг/день, или от около 0,01 мг/кг/день до около 0,1 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 3500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 3000 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 2500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 2000 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 1500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 1000 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 250 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 150 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 75 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 25 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 10 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 5 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 1 мг/кг/день, или от около 0,1 мг/кг/день до около 0,5 мг/кг/день.

Эффективные количества для данного субъекта могут быть определены обычным экспериментированием, которое находится в пределах компетенции и суждения клинициста или практикующего специалиста в данной области в свете факторов, связанных с субъектом. Дозировку и введение можно отрегулировать для обеспечения достаточных уровней активного вещества(веществ) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают генетический скрининг, тяжесть болезненного состояния, статус прогрессирования заболевания, общее состояние здоровья субъекта, этническую принадлежность, возраст, массу тела, пол, режим питания, время дня и частоту введения, комбинацию(комбинации) лекарственных

средств, аллергические реакции, опыт применения других терапий и переносимость/ответ на терапию.

Дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, можно вводить перорально один раз (один раз приблизительно за 24-часовой период; т.е. “q.d”), два раза (один раз приблизительно за 12-часовой период; т.е. два раза в день “b.i.d.” или “q.12h”), три раза (один раз приблизительно за 8-часовой период; т.е. “t.i.d.” или “q.8h”) или четыре раза (один раз приблизительно за 6-часовой период; т.е. “q.d.s.”, “q.i.d.” или “q.6h”) в день.

В некоторых аспектах дозу, вводимую для достижения эффективной целевой концентрации в плазме, также можно вводить в виде разовой, дробной или непрерывной дозы для пациента или субъекта, имеющего массу тела в диапазоне от около 40 до около 200 кг (эта доза может быть скорректирована для пациентов или субъектов с массой тела выше или ниже этого диапазона, особенно детей до 40 кг). Ожидается, что типичный взрослый субъект будет иметь среднюю массу тела около 70 кг. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить раз в 2, 3 или 4 дня, один раз в неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости клиренса конкретного препарата.

Соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, можно вводить субъекту любым путем доставки лекарственных средств, известным в данной области. Неограничивающие примеры включают пероральный, глазной, ректальный, буккальный, местный, назальный, сублингвальный, чрескожный, подкожный, внутримышечный, внутривенный (болус и инфузия), интрацеребральный и пульмональный пути введения.

В другом аспекте вводимую дозу можно скорректировать в зависимости от лекарственной формы, описанной в настоящей заявке, которую формулируют для доставки около 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 или 4000 мг/день.

Для любого соединения эффективное количество может быть первоначально определено либо в анализах клеточных культур, либо на соответствующих животных моделях, таких как животная модель на мышах, морских свинках, шимпанзе, мартышках или тамарине. Соответствующие животные модели также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно использовать для определения полезных доз и способов введения людям. Терапевтическую эффективность и токсичность можно определить с использованием стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или экспериментальных животных, например, ED<sub>50</sub> (терапевтически эффективная доза для 50% популяции) и LD<sub>50</sub> (летальная доза для 50% популяции). Соотношение доз между терапевтическими и токсическими эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как отношение LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. В некоторых аспектах эффективное количество является таким, что достигается большой терапевтический индекс. В других конкретных

аспектах доза находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает ED<sub>50</sub> с незначительной или вообще с отсутствием токсичности. Доза может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

В одном аспекте в настоящей заявке представлены способы модуляции количества НТТ (белка гентингина), включающие контактирование клетки человека с соединением формулы (I) или его формой. В конкретном аспекте в настоящей заявке представлены способы модуляции количества НТТ, включающие контактирование клетки человека с соединением формулы (I) или формой этого соединения, которое модулирует экспрессию НТТ. Клетка человека может контактировать с соединением формулы (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, у животного, не являющегося человеком, или у человека. В конкретном аспекте человеческая клетка получена от человека или находится в организме человека. В другом конкретном аспекте человеческая клетка получена от человека или находится в организме человека с HD. В другом конкретном аспекте человеческая клетка получена от человека или находится в организме человека с HD, вызванной CAG-повтором в гене Htt, что приводит к потере экспрессии и/или функции НТТ. В другом аспекте человеческая клетка получена от человека с HD. В другом аспекте человеческая клетка находится в организме человека с HD. В одном аспекте соединение представляет собой форму соединения формулы (I).

В конкретном аспекте в настоящей заявке представлен способ усиления ингибирования мутантного НТТ, транскрибируемого из гена Htt, включающий контактирование клетки человека с соединением формулы (I) или его формой. Клетка человека может контактировать с соединением формулы (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, у животного, не являющегося человеком, или у человека. В конкретном аспекте человеческая клетка получена от человека или находится в организме человека. В другом конкретном аспекте человеческая клетка получена от человека или находится в организме человека с HD. В другом конкретном аспекте человеческая клетка получена от человека или находится в организме человека с HD, вызванной CAG-повтором в гене Htt, что приводит к потере “нормальной” экспрессии и/или функции НТТ дикого типа. В другом аспекте человеческая клетка получена от человека с HD. В другом аспекте человеческая клетка находится в организме человека с HD. В одном аспекте соединение представляет собой форму соединения Формулы (I).

В другом аспекте в настоящей заявке представлен способ модуляции ингибирования мутантного НТТ, транскрибируемого из гена Htt, включающий введение отличной от человека животной модели HD соединения формулы (I) или его формы. В конкретном аспекте в настоящей заявке представлен способ модуляции ингибирования мутантного НТТ, транскрибируемого из гена Htt, включающий введение отличной от человека животной модели HD соединения формулы (I) или его формы. В конкретном аспекте соединение представляет собой форму соединения формулы (I).

В другом аспекте в настоящей заявке представлен способ уменьшения количества

мутантного НТТ, включающий контактирование клетки человека с соединением формулы (I) или его формой. В конкретном аспекте в настоящей заявке представлен способ уменьшения количества мутантного НТТ, включающий контактирование клетки человека с соединением формулы (I), которое ингибирует транскрипцию мутантного НТТ (мРНК гентингина) из гена Htt. В другом конкретном аспекте в настоящей заявке представлен способ уменьшения количества НТТ, включающий контактирование клетки человека с соединением формулы (I), которое ингибирует экспрессию мутантного НТТ, транскрибируемого из гена Htt. Клетка человека может контактировать с соединением формулы (I) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, у животного, не являющегося человеком, или у человека. В конкретном аспекте человеческая клетка получена от человека или находится в организме человека. В другом конкретном аспекте человеческая клетка получена от человека или находится в организме человека с HD. В другом конкретном аспекте человеческая клетка получена от человека или находится в организме человека с HD, вызванной CAG повтором в гене Htt, что приводит к потере экспрессии и/или функции НТТ. В другом аспекте человеческая клетка получена от человека с HD. В другом аспекте человеческая клетка находится в организме человека с HD. В одном аспекте соединение представляет собой форму соединения Формулы (I).

В некоторых аспектах лечение или облегчение HD с использованием соединения формулы (I) или его формы (отдельно или в комбинации с дополнительным средством) имеет терапевтический эффект и/или положительный эффект. В конкретном аспекте лечение HD соединением формулы (I) или его формой (отдельно или в комбинации с дополнительным средством) приводит к одному, двум или более из следующих эффектов: (i) снижает или уменьшает тяжесть HD; (ii) задерживает наступление HD; (iii) ингибирует прогрессирование HD; (iv) уменьшает случаи госпитализаций субъекта; (v) сокращает продолжительность госпитализации субъекта; (vi) повышает выживаемость субъекта; (vii) улучшает качество жизни субъекта; (viii) уменьшает количество симптомов, связанных с HD; (ix) уменьшает или облегчает тяжесть симптома(симптомов), связанного с HD; (x) сокращает продолжительность симптома, связанного с HD; (xi) предотвращает повторное возникновение симптома, связанного с HD; (xii) ингибирует развитие или возникновение симптома HD; и/или (xiii) ингибирует прогрессирование симптома, связанного с HD.

### **Метаболиты**

Другой аспект, включенный в объем настоящего описания, включает использование метаболитических продуктов соединений, описанных в настоящей заявке, *in vivo*. Такие продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.п. вводимого соединения, в первую очередь из-за ферментативных процессов. Соответственно, описание включает использование соединений, полученных способом, включающим контактирование соединения, описанного в настоящей заявке, с тканью млекопитающего или млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения их метаболитического продукта.

Идентификацию таких продуктов обычно осуществляют путем получения

радиоактивно меченного изотополога (например,  $^{14}\text{C}$  или  $^3\text{H}$ ) соединения, описанного в настоящей заявке, введения радиоактивно-меченного соединения в детектируемой дозе (например, более чем около 0,5 мг/кг) млекопитающему, такому как крыса, мышь, морская свинка, собака, обезьяна или человек, обеспечивая достаточное время для метаболизма (обычно от около 30 секунд до около 30 часов) и идентифицируя продукты метаболического превращения из мочи, желчи, крови или других биологических образцов. Продукты превращения легко выделяются, поскольку они “радиоактивно мечены” в силу того, что они являются изотопно-обогащенными (другие выделяются с использованием антител, способных связываться с эпитопами, выжившими в метаболите). Структуры метаболитов определяют обычным способом, например, с использованием МС или ЯМР анализа. Как правило, анализ метаболитов можно осуществить таким же образом, как и обычные исследования метаболизма лекарственных средств, хорошо известные специалистам в данной области. Продукты превращения, при условии, что они иным образом не присутствуют *in vivo*, полезны в диагностических анализах для терапевтического введения соединений, описанных в настоящей заявке, даже если они не обладают собственной биологической активностью.

#### **Фармацевтические композиции**

В соответствии с предполагаемым объемом настоящего описания, аспекты настоящего описания включают соединения, которые были идентифицированы и которые, как было продемонстрировано, являются полезными для селективной профилактики, лечения или облегчения HD, и которые обеспечиваются для применения в виде одной или нескольких фармацевтических композиций для профилактики, лечения или облегчения HD.

Один аспект настоящего описания включает применение соединения формулы (I) или его формы для получения фармацевтической композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, которое включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Один аспект настоящего описания включает применение фармацевтической композиции соединения формулы (I) или его формы для получения набора для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающего фармацевтическую композицию соединения формулы (I) или его формы и инструкции по введению фармацевтической композиции.

В контексте настоящей заявки термин “композиция” означает продукт, включающий указанные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом комбинации указанных ингредиентов в определенных количествах.

Фармацевтическая композиция может быть сформулирована для достижения физиологически совместимого pH в диапазоне от около pH 3 до около pH 11. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция сформулирована для достижения pH от около pH

3 до около рН 7. В других аспектах, фармацевтическая композиция сформулирована для достижения рН от около рН 5 до около рН 8.

Термин “фармацевтически приемлемый эксципиент” относится к эксципиенту для введения фармацевтического средства, такого как соединения, описанные в настоящей заявке. Термин относится к любому фармацевтическому эксципиенту, который можно вводить без чрезмерной токсичности. Фармацевтически приемлемые эксципиенты могут частично определяться конкретной вводимой композицией, а также конкретным способом введения и/или лекарственной формой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают носители, растворители, стабилизаторы, адъюванты, разбавители и т.д. Соответственно, существует широкий спектр подходящих лекарственных форм для фармацевтических композиций соединений по настоящему изобретению, описанных в настоящей заявке (см., например, Remington’s Pharmaceutical Sciences).

Подходящими эксципиентами могут быть молекулы-носители, которые включают большие, медленно метаболизирующиеся макромолекулы, такие как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислот и неактивные антитела. Другие иллюстративные эксципиенты включают антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота; хелатирующие агенты, такие как EDTA; углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, также известная как НРМС), стеариновая кислота; жидкости, такие как масла, вода, физиологический раствор, глицерин и этанол; смачивающие вещества или эмульгаторы; буферные вещества для доведения рН; и т.п. Липосомы также включены в определение фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть сформулированы в любой форме, подходящей для предполагаемого использования, описанного в настоящей заявке. Подходящие лекарственные формы для перорального введения включают твердые лекарственные формы, жидкие растворы, эмульсии и суспензии, тогда как подходящие лекарственные формы для ингаляции для легочного введения включают жидкости и порошки. Альтернативные лекарственные формы включают сиропы, кремы, мази, таблетки и лиофилизированные твердые препараты, которые могут быть восстановлены перед введением физиологически совместимым растворителем.

В случае предназначения для перорального применения, например, могут быть получены таблетки, пастилки, лепешки, водные или масляные суспензии, неводные растворы, диспергируемые порошки или гранулы (включающие микронизированные частицы или наночастицы), эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, можно получить любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько

агентов, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы обеспечить препарат с хорошими вкусовыми качествами.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, подходящие для использования в сочетании с таблетками, включают, например, инертные разбавители, такие как целлюлозы, карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; разрыхлители, такие как кроскармеллоза натрия, поперечно-сшитый повидон, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие, такие как повидон, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или могут иметь покрытие, нанесенное известными методами, включая микрокапсулирование, чтобы замедлить разложение и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать вещество, обеспечивающее временную задержку, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или с воском.

Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, целлюлозой, лактозой, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с не-водной или масляной средой, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

В других аспектах фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть сформулированы в виде суспензий, содержащих соединение формулы (I) или его форму в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, подходящими для получения суспензии. В других аспектах фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть сформулированы в виде диспергируемых порошков и гранул, подходящих для приготовления суспензии путем добавления одного или нескольких эксципиентов.

Эксципиенты, подходящие для использования в связи с суспензиями, включают суспендирующие агенты, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь, аравийская камедь, диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации оксида алкилена с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации оксида этилена с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации оксида этилена с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексигидрида (например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат); и загустители, такие как карбомер, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, таких как уксусная кислота, метил и/или н-пропил пара-гидроксибензоат;

один или несколько красителей; один или несколько ароматизаторов; и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, также могут быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают натуральные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь; природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры жирных кислот; гекситагидриды, такие как сорбитан моноолеат; и продукты конденсации этих неполных сложных эфиров и этиленоксида, такие как полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсия может также содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие лекарственные формы также могут содержать смягчительное средство, консервант, ароматизатор или краситель.

Кроме того, фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть в форме стерильного препарата для инъекций, такого как стерильная водная эмульсия или масляная суспензия для инъекций. Такая эмульсия или суспензия может быть сформулирована в соответствии со способом, известным из уровня техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были указаны выше. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, такой как раствор в 1,2-пропандиоле. Стерильный препарат для инъекций также может быть получен в виде лиофилизированного порошка. Из приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, можно указать воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла можно использовать в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, также можно использовать для получения инъекционных препаратов.

Соединения, описанные в настоящей заявке, могут быть по существу нерастворимыми в воде и умеренно растворимыми в большинстве фармацевтически приемлемых протонных растворителей и растительных масел, но они обычно растворимы в жирных кислотах со средней длиной цепи (например, каприловой и каприновой кислотах) или триглицеридах и в сложных эфирах пропиленгликоля и жирных кислот со средней длиной цепи. Таким образом, в описании рассматриваются соединения, которые были модифицированы замещением или добавлением химических или биохимических фрагментов, которые делают их более подходящими для доставки (например, увеличивают растворимость, биоактивность, вкусовые качества, уменьшают побочные реакции и т.д.), например, путем этерификации, гликозилирования, ПЭГилирования и т.д.

В некоторых аспектах соединение, описанное в настоящей заявке, формулируют для перорального введения в виде композиции на основе липидов, подходящей для соединений с низкой растворимостью. Композиции на основе липидов обычно могут увеличивать пероральную биодоступность таких соединений. По существу, фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, могут содержать эффективное количество соединения формулы (I) или его формы, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, выбранным из жирных кислот со средней длиной цепи или их пропиленгликолевых сложных эфиров (например, сложные эфиры пропиленгликоля и пищевых жирных кислот, таких как каприловая и каприновая жирные кислоты) и фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ, таких как полисорбат 20 или 80 (также называемый Tween® 20 или Tween® 80, соответственно) или полиоксил 40-гидрированное касторовое масло.

В других аспектах биодоступность соединений с низкой растворимостью может быть повышена с использованием методов оптимизации размера частиц, включая получение наночастиц или наносuspензий с использованием методов, известных специалистам в данной области. Формы соединений, присутствующие в таких препаратах, включают аморфные, частично аморфные, частично кристаллические или кристаллические формы.

В альтернативных аспектах фармацевтическая композиция может также включать один или несколько усилителей водорастворимости, таких как циклодекстрин. Неограничивающие примеры циклодекстрина включают гидроксипропил-, гидроксизтил-, глюкозил-, мальтозил- и мальтотриозил-производные  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрина и гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (HPBC). В некоторых аспектах фармацевтическая композиция также включает HPBC в диапазоне от около 0,1% до около 20%, от около 1% до около 15% или от около 2,5% до около 10%. Количество используемого усилителя растворимости может зависеть от количества соединения в композиции.

получение соединений

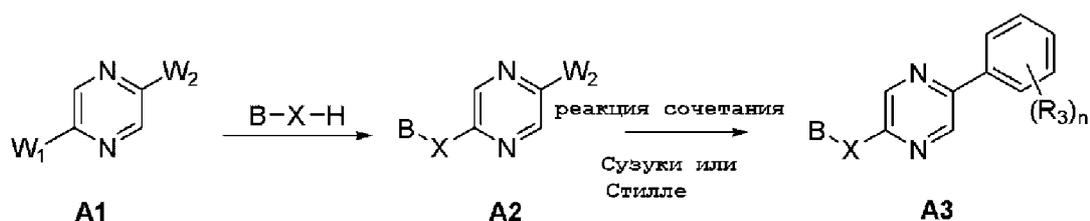
#### ОБЩИЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА

Как раскрыто в настоящей заявке, общие способы получения соединений формулы (i) или их формы, как описано в настоящей заявке, доступны с использованием стандартных, хорошо известных методов синтеза. Многие из исходных веществ коммерчески доступны или, если они не являются доступными, их можно получить с использованием способов, описанных ниже, используя процедуры, известные специалистам в данной области. Схемы синтеза, представленные в настоящей заявке, включают несколько стадий реакции, каждая из которых предполагается как самостоятельная и может быть осуществлена с любой предшествующей или последующей стадией или без них. Другими словами, каждая из отдельных стадий реакции представленных схем синтеза рассматривается в отдельности.

#### Схема А

Соединения формулы (I), где В представляет собой гетероцикл, Х представляет

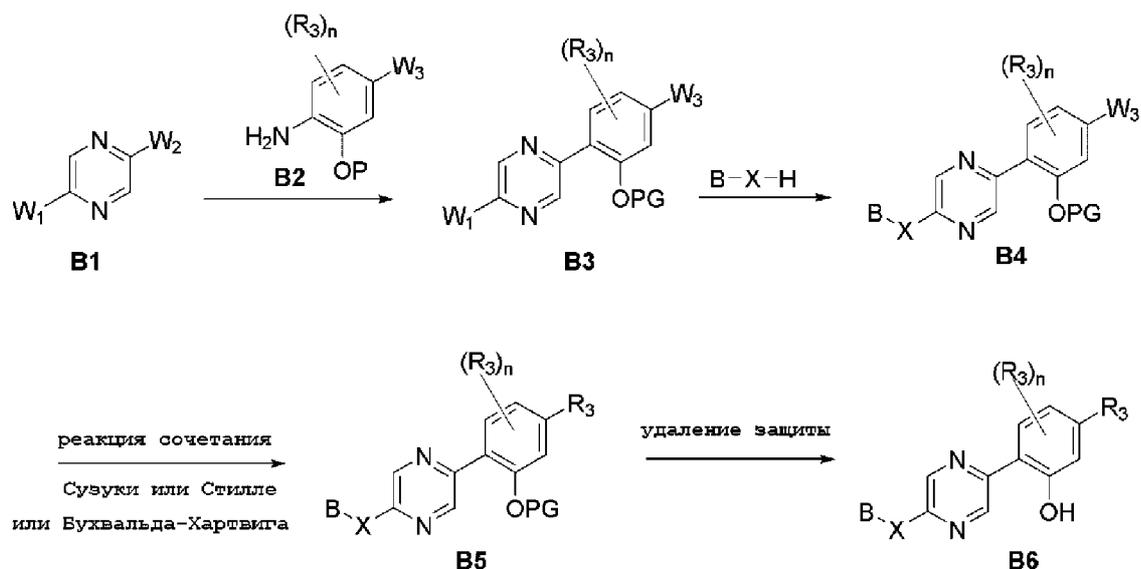
собой O, NH или NR<sub>1b</sub>, где R<sub>1b</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, можно получить как описано на Схеме А ниже.



Соединение **A1** (где W<sub>1</sub> и W<sub>2</sub> независимо представляют собой бром, хлор и т.п.) преобразовывают в Соединение **A2** путем реакции нуклеофильного замещения с первичным или вторичным амином или спиртом (ВХН) в присутствии подходящего основания (такого как Et<sub>3</sub>N и т.п.) в подходящем растворителе (таком как DMF и т.п.). Альтернативно, Соединение **A1** преобразовывают в Соединение **A2** через реакцию перекрестного сочетания с первичным или вторичным амином или спиртом в присутствии подходящего катализатора (такого как RuPhos Pd G2 и т.п.) и основания (такого как *трет*-бутоксид натрия и т.п.) в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан и т.п.). Соединение **A2** преобразовывают в Соединение **A3** путем реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарил-бороновой кислотой (или пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> и т.п.) и основания (такого как водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). Альтернативно, Соединение **A2** преобразовывают в Соединение **A3** путем реакции сочетания Стилле с арил- или гетероарил-станнаном в присутствии катализатора (такого как Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> и т.п.), лиганда (такого как X-Phos и т.п.) и основания (такого как CsF и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). Любые защитные группы можно удалить обработкой подходящим реагентом (таким как HCl в диоксане для Boc защитной группы и т.п.) в подходящем растворителе (таком как диоксан и т.п.).

### Схема В

Соединения формулы (I), где (R<sub>3</sub>)<sub>n</sub> представляет собой водород, галоген, гидроксид или C<sub>1-4</sub>алкокси, n имеет значение 0 или 1, R<sub>3</sub> представляет собой гетероцикл, гетероарил или фенил, В представляет собой гетероцикл; Х представляет собой O, NH или NR<sub>1b</sub> и R<sub>1b</sub> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, можно получить как описано на Схеме В ниже.

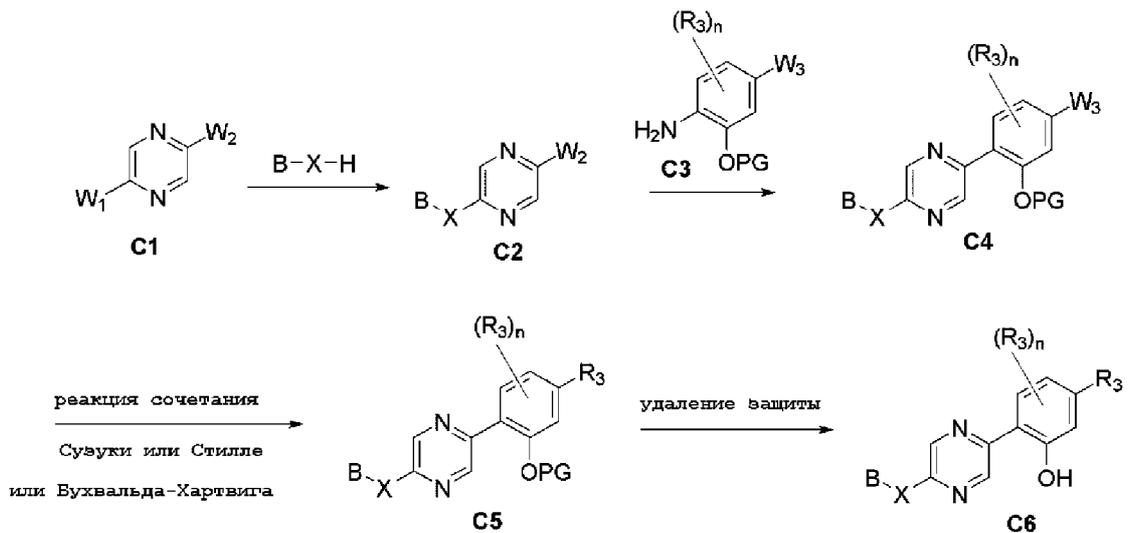


Соединение **B1** (где  $W_1$  и  $W_2$  независимо представляют собой бром, хлор и т.п.) преобразовывают в Соединение **B3** путем реакции сочетания Сузуки с арил-бороновой кислотой (или пинаколовым эфиром бороновой кислоты) **B2** (где  $W_3$  представляет собой бром, хлор и т.п.;  $(R_3)_n$  представляет собой водород, галоген, гидроксил или  $C_{1-4}$ алкокси, и имеет значение 0 или 1; и PG представляет собой защитную группу, такую как MOM и т.п.) в присутствии катализатора (такого как  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  и т.п.) и основания (такого как водный раствор  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). Соединение **B3** преобразовывают в Соединение **B4** путем реакции нуклеофильного замещения с первичным или вторичным амином или спиртом ( $\text{B-X-H}$ , где X представляет собой O, NH или  $\text{NR}_{1b}$ , где  $R_{1b}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил) в присутствии подходящего основания (такого как  $\text{Et}_3\text{N}$  и т.п.) в подходящем растворителе (таком как DMF и т.п.). Альтернативно, Соединение **B3** преобразовывают в Соединение **B4** путем реакции перекрестного сочетания с первичным или вторичным амином или спиртом в присутствии подходящего катализатора (такого как  $\text{RuPhos Pd G2}$  и т.п.) и основания (такого как *трет*-бутоксид натрия и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). Соединение **B4** преобразовывают в Соединение **B5** путем реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарил-бороновой кислотой (или пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  и т.п.) и основания (такого как водный раствор  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). Альтернативно, Соединение **B4** преобразовывают в Соединение **B5** путем реакции сочетания Стилле с арил- или гетероарил-станнаном в присутствии катализатора (такого как  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  и т.п.), лиганда (такого как X-Phos и т.п.) и основания (такого как CsF и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). Альтернативно, Соединение **B4** преобразовывают в Соединение **B5** путем обработки пинаколатодибором и основанием (таким как KOAc и т.п.) в присутствии катализатора (такого как  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.), с последующим добавлением арил- или гетероарил-галогенида. Альтернативно, Соединение **B4** преобразовывают в

Соединение **B5** путем реакции сочетания Бухвальда-Хартвига с гетероарилом или амином в присутствии катализатора (такого как  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  и т.п.), лиганда (такого как tBuX-Phos и т.п.) и основания (такого как  $\text{K}_3\text{PO}_4$  и т.п.) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и т.п.). Соединение **B5** преобразовывают в Соединение **B6** путем обработки с использованием условий, подходящих для удаления защитных групп (таких как HCl в диоксане для MOM защитной группы) в подходящем растворителе (таком как диоксан и т.п.).

### Схема С

Следуя общим условиям, описанным на Схеме В, но изменив порядок стадий 1 и 2, соединение **C1** можно преобразовать в соединение **C6**.



### Конкретные Примеры синтеза

Для более подробного описания и лучшего понимания следующие неограничивающие примеры предлагаются для более полной иллюстрации объема описанных соединений, и они не должны толковаться как конкретно ограничивающие их объем. Такие вариации соединений, описанных в настоящей заявке, которые в настоящее время могут быть известны или могут быть разработаны позже, что должно быть в пределах компетенции специалиста в данной области, считаются входящими в объем соединений, описанных в данном разделе и заявленных далее. Эти примеры иллюстрируют получение некоторых соединений. Специалисты в данной области поймут, что методики, описанные в этих примерах, представляют собой методики, известные средним специалистам в данной области техники, которые хорошо работают на практике и как таковые составляют предпочтительные способы для их применения. Однако следует принять во внимание, что специалисты в данной области техники должны, в свете настоящего раскрытия, учитывать, что многие изменения могут быть внесены в конкретные раскрытые способы с получением при этом такого же или аналогичного результата без отклонения от сущности и объема настоящего описания.

Помимо следующих примеров воплощенных соединений, если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции, экспериментальные

данные и т.д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные термином "около". Соответственно, все такие числа представляют собой приближения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые стремятся получить при помощи реакции или в результате переменных экспериментальных условий. Поэтому в пределах ожидаемого диапазона экспериментальной воспроизводимости термин "около" в контексте полученных данных относится к диапазону представленных данных, который может варьироваться в зависимости от стандартного отклонения от среднего. Кроме того, для представленных экспериментальных результатов полученные данные могут быть округлены в большую или меньшую сторону для единообразного представления данных без потери значимых цифр. По крайней мере, а не как попытка ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый числовой параметр следует рассматривать в свете количества значащих цифр и методов округления, используемых специалистами в данной области.

В то время как числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем настоящего описания, являются приблизительными, численные значения, представленные в примерах, изложенных ниже, указаны с максимально возможной точностью. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, обязательно являющиеся результатом стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих испытательных измерениях.

Исходные вещества, используемые в представленных примерах, являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области, или могут быть получены с использованием процедур, раскрытых в настоящей заявке.

#### ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

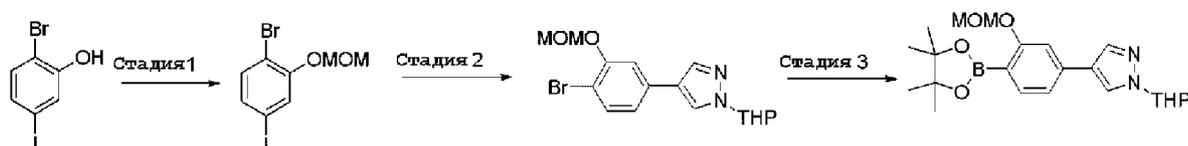
Как используется выше и далее в настоящем описании, следующие аббревиатуры, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

<b>Аббревиатуры</b>	<b>Значение</b>
Δ	нагревание (химия) или делеция (биология)
AcOH или HOAc	уксусная кислота
Ar	аргон
AcN или CH <sub>3</sub> CN	ацетонитрил
водн.	водный
атм	атмосфера(атмосферы)
BBr <sub>3</sub>	трибромид бора
B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	бис(пинаколато)дибор
Вос	трет-бутокси-карбонил
t-Bu	трет-бутил

t-BuOK или KOtBu	трет-бутоксид калия
BuOH или n-BuOH	<i>n</i> -бутанол
°C	градусы Цельсия
Celite <sup>®</sup> или Celite	диатомовая земля
д/ч/час/мин/сек	день(д)/час(ч)/минута(мин)/секунда(сек)
DCM или CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	дихлорметан
DMF	диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
экв.	эквиваленты
H <sub>2</sub>	водород
HBr	бромистоводородная кислота
HCl	хлористоводородная кислота
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	серная кислот
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
KOH	гидроксид калия
ЖХ/МС, ЖХМС или ЖХ-МС	Жидкостная хроматография/масс-спектрокопия
LiOt-Bu	трет-бутоксид лития
LiOH	гидроксид лития
mCPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
MeOH	метанол
MeSO <sub>3</sub> H	метансульфоная кислота
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
мл	миллилитр
MOM	метоксиметил
MS	Масс-спектрокопия
NEt <sub>3</sub>	триэтиламин
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
NH <sub>4</sub> OAc	ацетат аммония
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат натрия
NaH	гидрид натрия

NaHCO <sub>3</sub>	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
N <sub>2</sub>	азот
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
NMP	N-метилпирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Pd	палладий
Pd/C	палладий на углероде
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II),
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	комплекс с дихлорметаном
PhMe	толуол
ф/дюйм <sup>2</sup>	давление в фунтах на квадратный дюйм
QPhos	1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен
Rt или rt	комнатная температура
S-Phos, SPhos	или 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
Sphos	
S-Phos G <sub>2</sub>	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладий(II)
TBAF	тетрабутиламмоний фторид
TBS	трет-бутилдиметилсилил
TEA, Et <sub>3</sub> N или NEt <sub>3</sub>	триэтиламин
Tf	трифторметансульфонил или трифлат
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиранил
TIPS	триизопропилсилан
ТСХ	тонкослойная хроматография
СВЭЖХ	сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

**Получение исходного вещества: 4-(3-(Метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол**



Стадия 1: 2-Бром-5-иодфенол (54,9 г, 184 ммоль) растворяли в DMF (240 мл) при 0°C. Добавляли по каплям *трет*-пентоксид натрия (2,5 М в THF, 90 мл, 230 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут после завершения добавления. Добавляли по каплям хлорметил метиловый эфир (18 мл, 225 ммоль) в течение 30 минут. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Смесь разбавляли 1,5 л H<sub>2</sub>O и экстрагировали в 2×400 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали 300 мл H<sub>2</sub>O и затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток промывали через пробку из силикагеля с использованием 0-10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в гексане с получением 1-бром-4-иод-2-(метоксиметокси)бензола (61 г, 97%) в виде прозрачной жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>): δ 7,56 (д, J= 2 Гц, 1H), 7,38 (д, J= 8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J= 8 Гц, 2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).

Стадия 2: 1-Бром-4-иод-2-(метоксиметокси)бензол (49 г, 143 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (48,4 г, 174 ммоль), аддукт Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-дихлорметан (3,1 г, 3,6 ммоль), диоксан (500 мл) и водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M, 350 мл, 350 ммоль) нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем распределяли между H<sub>2</sub>O и EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексан (20-50% EtOAc), с последующим растиранием в порошок с гексаном, с получением 4-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (40,4 г, 77% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

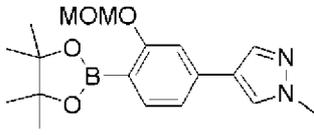
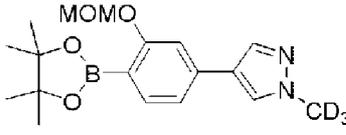
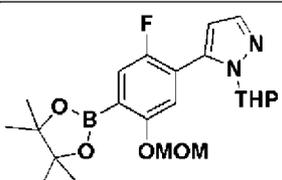
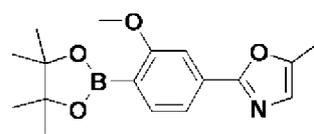
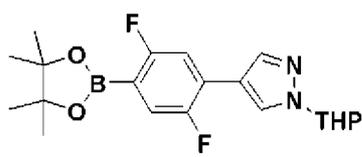
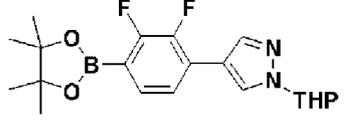
<sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>): δ 8,22 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,55 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J= 2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J= 8,5 Гц, 2 Гц, 1H), 5,44 (дд, J= 9,5 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,1-2,23 (м, 1H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,7-1,8 (м, 1H), 1,6-1,7 (м, 2H).

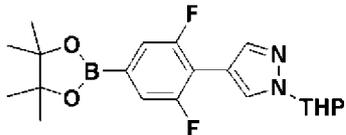
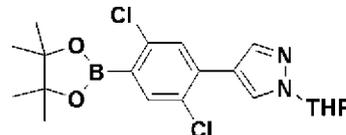
Стадия 3: Колбу, содержащую ацетат калия (22 г, 224 ммоль) вакуумировали при 180°C в течение 2 часов и затем заполняли аргоном. Добавляли 4-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (20 г, 54,5 ммоль), аддукт Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-дихлорметан (1,22 г, 1,47 ммоль), бис(пинаколато)дифторбор (20,8 г, 81,9 ммоль) и безводный толуол (200 мл). Смесь нагревали при 110°C в течение 48 ч. После охлаждения смесь фильтровали через целит с последующей промывкой простым эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме, снова растворяли в простом эфире и фильтровали снова через целит для удаления твердых примесей. Очистка хроматографией на силикагеле при элюировании с градиентом EtOAc/гексан (20-50% EtOAc) давала 12 г неочищенного указанного в заголовке продукта. Неочищенное вещество растворяли в 100 мл простого эфира и снова промывали с использованием 2×1,5 л разбавленного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Эфирный слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением стекловидного полутвердого вещества. Это вещество растирали в порошок с гексаном с получением 4-(3-

(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола в виде белого кристаллического твердого вещества (7,05 г, 32% выход).

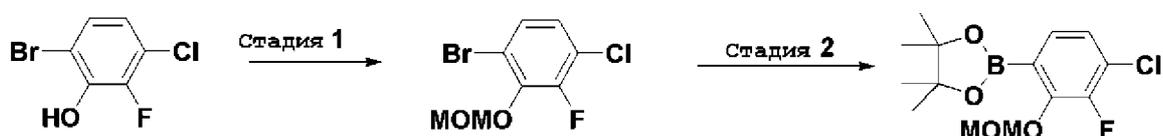
$^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ ):  $\delta$  8,24 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,65 (д,  $J = 8$  Гц, 1Н), 7,33 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1Н), 7,29 (дд,  $J = 8$  Гц, 1,5 Гц, 1Н), 5,45 (дд,  $J = 10$  Гц, 2,5 Гц, 1Н), 5,25 (с, 2Н), 4,01 (м, 1Н), 3,69-3,74 (м, 1Н), 3,52 (с, 3Н), 2,15-2,2 (м, 1Н), 2,0-2,1 (м, 2Н), 1,7-1,8 (м, 1Н), 1,6-1,68 (м, 2Н), 1,35 (с, 12Н).

С использованием описанной процедуры можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящей заявке, используя подходящее исходное вещество, подходящие реагенты и реакционные условия, с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Структура	Данные
	MS $m/z$ 345,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ ЯМР (метанол- $d_4$ ) $\delta$ : 7,94-8,03 (м, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,64 (шир.д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,25 (с, 1Н), 7,20 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н), 5,25 (с, 2Н), 3,81-3,98 (м, 3Н), 3,53 (с, 3Н), 1,36 (с, 12Н)
	MS $m/z$ 348,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ ЯМР (метанол- $d_4$ ) $\delta$ : 8,00 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,64 (шир.д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,26 (с, 1Н), 7,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 5,26 (с, 2Н), 4,86 (с, 3Н), 1,37 (с, 12Н)
	MS $m/z$ 349,2 $[\text{M}-\text{THP}+\text{H}]^+$
	MS $m/z$ 316,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	MS $m/z$ 391,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	MS $m/z$ 391,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ ЯМР (метанол- $d_4$ ) $\delta$ : 8,27-8,32 (м, 1Н), 8,00-8,04 (м, 1Н), 7,40-7,52 (м, 2Н), 5,42-5,56 (м, 1Н), 4,08 (шир.д, $J=11,5$ Гц, 1Н), 3,77 (шир.т, $J=11,5$ Гц, 1Н), 2,12-2,25 (м, 1Н), 2,07 (шир.д, $J=11,0$

	Гц, 2H), 1,60-1,86 (м, 3H), 1,38 (с, 12H)
	MS m/z 391,5 [M+H] <sup>+</sup>
	MS m/z 423,2,425,2 [M+H] <sup>+</sup>

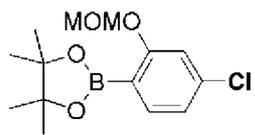
**Получение исходного вещества: 2-[4-Хлор-3-фтор-2-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



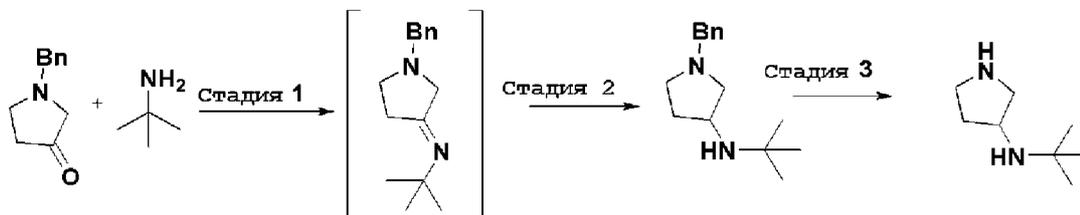
**Стадия 1:** 6-Бром-3-хлор-2-фтор-фенол (900 мг, 4,0 ммоль) растворяли в DMF (4,5 мл) при 0°C. Добавляли по каплям *трет*-пентоксид натрия (2,5 М в THF, 2 мл, 5,0 ммоль) с последующим добавлением по каплям хлорметил метилового эфира (405 мкл, 5,34 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали водой и затем насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом EtOAc/гексан (30-100% EtOAc), с получением 1-бром-4-хлор-3-фтор-2-(метоксиметокси)бензола (1,01 г, 94% выход) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>) δ: 7,50 (д, J= 9 Гц, 1H), 7,28 (т, J= 8 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,62 (с, 3H).

**Стадия 2:** Смесь сухого KOAc (1,5 г, 15 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,02 г, 4,02 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 мг, 0,108 ммоль) и раствора 1-бром-4-хлор-3-фтор-2-(метоксиметокси)бензола (900 мг, 3,3 ммоль) в толуоле (12 мл) продували аргоном в течение 15 минут. Смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на диоксиде кремния, элюируя с градиентом MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 до 5% MeOH), с получением 2-[4-хлор-3-фтор-2-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (524 мг, 47% выход) в виде светло-оранжевого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>) δ: 7,49 (д, J= 8 Гц, 1H), 7,29 (т, J= 7 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 1,37 (с, 12H).

С использованием описанной процедуры можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящей заявке, используя подходящее исходное вещество, подходящие реагенты и реакционные условия, с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Структура	Данные
	MS m/z 299,3, 301,3 [M+H] <sup>+</sup>

**Получение исходного вещества: N-(трет-Бутил)пирролидин-3-амин**



Стадия 1: В сухой сосуд загружали 1-бензилпирролидин-3-он (4,0 г, 22,8 ммоль), 2-метилпропан-2-амин (3,8 г, 52,0 ммоль) и  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (6,0 мл, 20,2 ммоль). Смесь продували  $\text{N}_2$  в течение 15 минут и затем оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный (E)-1-бензил-N-(трет-бутил)пирролидин-3-имин использовали без дополнительной очистки.

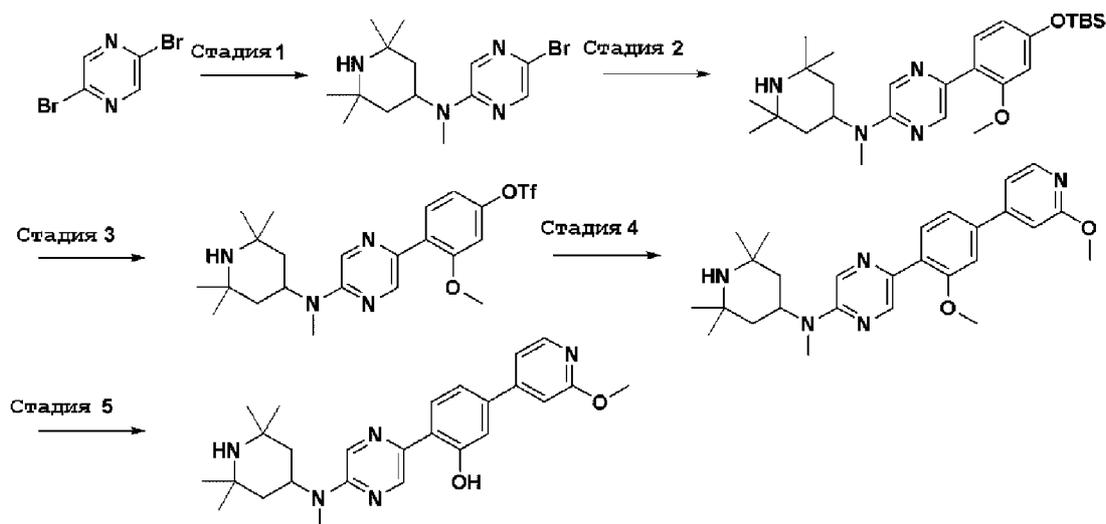
Стадия 2: К смеси со стадии 1 добавляли безводный метанол (40 мл) и реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  на ледяной бане. Медленно добавляли  $\text{NaBH}_4$  (1,6 г, 42,3 ммоль) по порциям (осторожно: очень экзотермическая реакция). После прекращения выделения газа смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения добавляли раствор 0,1 М  $\text{NaOH}$  (20 мл) для осаждения солей титана. Бифазную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенное масло очищали обращенно-фазовой хроматографией с использованием градиента ацетонитрил/ $\text{H}_2\text{O}$  (10% - 100% ацетонитрила) с получением 1-бензил-N-(трет-бутил)пирролидин-3-амина (3,2 г, 60% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 3: В высушенную в печи круглодонную колбу, содержащую гидроксид палладия на активированном угле (320 мг), добавляли 1-бензил-N-(трет-бутил)пирролидин-3-амин (3,2 г, 13,8 ммоль), растворенный в  $\text{MeOH}$  (20 мл). Смесь барботировали при помощи  $\text{H}_2$  в течение 5 минут и баллон  $\text{H}_2$  помещали сверху колбы и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали при помощи  $\text{MeOH}$  и концентрировали с получением N-(трет-бутил)пирролидин-3-амина (1,89 г, 96% выход) в виде бесцветного масла, которое отверждалось при выстаивании.

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 4,21 (дкв.,  $J = 14,4, 7,0$  Гц, 1H), 3,80 (дд,  $J = 12,7, 8,0$  Гц, 1H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 1H), 1,42 (с, 9H); 2 NHs не наблюдали.

**Пример 1**

Получение Соединения 1



Стадия 1: Смесь 2,5-дибромпиразина (610 мг, 2,56 ммоль) и N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина (480 мг, 2,8 ммоль) в n-BuOH (3,0 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель выпаривали с получением 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амина (646 мг, 77%) в виде желтоватого твердого вещества. MS m/z 326,2, 328,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Высушенную в печи колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (570 мг, 1,74 ммоль), трет-бутил(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)диметилсилан (64 мг, 0,24 ммоль, тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (196 мг, 0,17 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (553 мг, 5,22 ммоль). Колбу герметично закрывали резиновым колпачком и затем вакуумировали и снова заполняли аргоном. Добавляли диоксан (10 мл) и воду (2,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0 до 30% MeOH), с получением 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амина (529 мг, 63%) в виде прозрачного масла, которое частично отверждалось. MS m/z 485,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: К раствору 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксифенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амина (529 мг, 1,09 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) добавляли 4N HCl/диоксан (0,5 мл, 2,0 ммоль), затем MeOH (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано.

Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл). Добавляли 1,1,1-Трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (584 мг, 1,63 ммоль) и триметиламин (0,45 мл, 3,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем промывали водой (2 мл), затем насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (0 до 20% MeOH), с получением 3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил трифторметансульфоната (402 мг, 73%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

MS m/z 503,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ )  $\delta$ : 8,77 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,06 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,15 (дд,  $J=8,7, 2,4$  Гц, 1H), 5,32 (тт,  $J=13,2, 3,5$  Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,08-2,10 (м, 2H), 1,84 (дд,  $J=13,2, 3,5$  Гц, 2H), 1,63 (с, 6H), 1,55 (с, 6H); 1H не наблюдали (NH).

Стадия 4: Высушенную в печи колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали 3-метокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил трифторметансульфонат (180 мг, 0,35 ммоль), 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (101 мг, 0,43 ммоль, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (40 мг, 0,35 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (111 мг, 1,05 ммоль). Колбу герметично закрывали резиновым колпачком и затем вакуумировали и снова заполняли аргоном. Добавляли диоксан (6 мл) и воду (1,5 мл) и реакционную смесь нагревали до  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (0 до 30% MeOH), с получением 5-(2-метокси-4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (86 мг, 53%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

MS m/z 462,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8,69 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 8,20 (дд,  $J=5,4, 0,6$  Гц, 1H), 8,12 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J=8,2, 1,9$  Гц, 1H), 7,38-7,40 (м, 1H), 7,32 (дд,  $J=5,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,13 (дд,  $J=1,6, 0,9$  Гц, 1H), 5,15 (тт,  $J=12,6, 3,6$  Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,67 (дд,  $J=12,6, 3,6$  Гц, 2H), 1,56 (т,  $J=12,6$  Гц, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,25 (с, 6H); 1H не наблюдали (NH).

Стадия 5: Раствор 5-(2-метокси-4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (70 мг, 0,15 ммоль) в 2 мл безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли трибромид бора (1,0 М в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1,5 мл, 1,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили при помощи 2 мл MeOH, перемешивали в течение 30 минут и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (2,5%

NH<sub>4</sub>OH) (0 до 30% MeOH/NH<sub>4</sub>OH), с получением 4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил)пиридин-2-ола (33 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 434,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,93-8,00 (м, 1H), 7,53 (дд, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,24 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,79-6,84 (м, 1H), 6,78 (дд, J=6,9, 1,9 Гц, 1H), 5,32-5,42 (м, 1H), 3,09 (с, 3H), 1,94 (д, J=7,9 Гц, 4H), 1,65 (с, 6H), 1,53 (с, 6H); 3Hs не наблюдали (NH и 2 OHs).

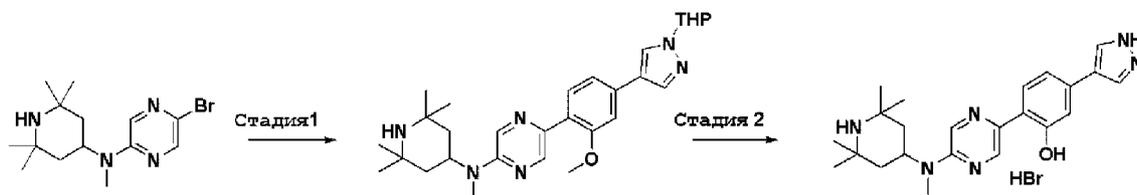
С использованием процедуры, описанной для Примера 1, можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящей заявке, используя подходящее исходное вещество, подходящие реагенты и реакционные условия, с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Соед.	Данные
<b>5</b>	MS m/z 407,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,93-5,01 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,48 (дд, J=12,0, 3,6 Гц, 2H), 1,41 (т, J=12,0 Гц, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,08 (с, 6H); 2Hs не наблюдали (NH и OH).
<b>9</b>	MS m/z 475,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,86 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,96-7,02 (м, 2H), 5,11-5,23 (м, 1H), 3,01(с, 3H), 1,66 (дд, J=12,8, 3,2 Гц, 2H), 1,55 (т, J=12,8 Гц, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,23 (с, 6H); 3Hs не наблюдали (2NHs и OH).
<b>12</b>	MS m/z 421,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,85 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,26 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,13-5,26 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,51-1,75 (м, 4H), 1,38 (с, 6H), 1,25 (с, 6H); 3Hs не наблюдали (2NHs и OH).
<b>14</b>	MS m/z 422,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,97-7,06 (м, 2H), 5,78 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,05 (тт, J=12,5, 3,4 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 1,54 (дд, J=12,5, 3,4 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,26 (с, 6H), 1,12 (с, 6H); 4Hs не наблюдали (3NHs и OH).
<b>18</b>	MS m/z 448,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,94 (с, 1H), 8,08 (дд, J=1,6, 8,8 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71-6,77 (м, 2H), 5,27-5,35 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 1,94 (т, J=12,8 Гц, 2H), 1,86 (дд, J=12,8, 3,6 Гц, 2H), 1,51 (с, 6H), 1,28 (с, 6H); 2Hs не наблюдали (NH и OH).
<b>27</b>	MS m/z 421,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,39 (шир.с, 1H), 8,95 (д, J=1,6

	Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,13 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 7,87 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,94-7,15 (м, 2H), 4,88-5,01 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,91-2,98 (м, 3H), 1,49 (дд, J=12,1, 3,5 Гц, 2H), 1,41 (т, J=12,1 Гц, 2H), 1,25 (с, 6H), 1,09 (с, 6H); 1H не наблюдали (OH или NH).
<b>28</b>	MS m/z 424,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,02 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,10 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,94-7,97 (м, 1H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,28-5,41 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 1,92-2,05 (м, 4H), 1,61-1,68 (м, 6H), 1,56 (с, 6H); 2Hs не наблюдали (OH и NH).
<b>44</b>	MS m/z 404,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,90 (с, 1H), 8,62 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,98-8,02 (м, 2H), 7,70 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31-7,34 (м, 2H), 4,30 (шир.с, 1H), 1,95-1,99 (м, 2H), 1,28-1,38 (м, 14H); 1H не наблюдали (OH или NH)
<b>45</b>	MS m/z 404,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,88-8,91 (м, 2H), 8,56 (дд, J=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,07-8,10 (м, 1H), 7,97-8,00 (м, 2H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,23-7,26 (м, 2H), 4,27-4,31 (м, 1H), 1,94-1,98 (м, 2H), 1,27-1,37 (м, 14H); 1H не наблюдали (OH или NH)
<b>46</b>	MS m/z 393,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,84 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,07 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,11-7,14 (м, 1H), 4,27-4,30 (м, 1H), 1,94-1,99 (м, 2H), 1,28-1,39 (м, 14H); 3Hs не наблюдали (OH и NH)
<b>54</b>	MS m/z 407,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12,00 (шир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,40 (шир.с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82-7,86 (м, 2H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,08 (м, 2H), 4,25-4,28 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 1,91-1,96 (м, 2H), 1,24-1,35 (м, 14H)

### Пример 2

Получение Соединения 26



**Стадия 1:** Высушенную в печи колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (255 мг, 0,97 ммоль), 4-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-пиразол (273 мг, 0,71 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (60 мг, 0,05 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160 мг, 1,5 ммоль).

Колбу герметично закрывали резиновым колпачком и затем вакуумировали и снова заполняли аргоном. Добавляли диоксан (8 мл) и воду (2 мл) и реакцию смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0 до 30% MeOH), с получением 5-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (160 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 505,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 5-(2-Метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (80 мг, 0,15 ммоль) суспендировали в дихлорметане (1 мл) при 0°C. Добавляли по каплям трибромид бора (1,5 мл, 1,5 ммоль, 1M в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили при помощи MeOH (5 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с Et<sub>2</sub>O (1 мл). Осадок собирали фильтрованием и сушили с получением 2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол гидробромида (42 мг, 65%) в виде коричневатого твердого вещества.

MS m/z 407,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ: 9,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,37 (тт, J=13,2, 4,1 Гц, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,05 (т, J=13,2 Гц, 2H), 1,99 (дд, J=13,2, 4,1 Гц, 2H), 1,66 (с, 6H), 1,58 (с, 6H); 3Hs не наблюдали (2 NHs и OH).

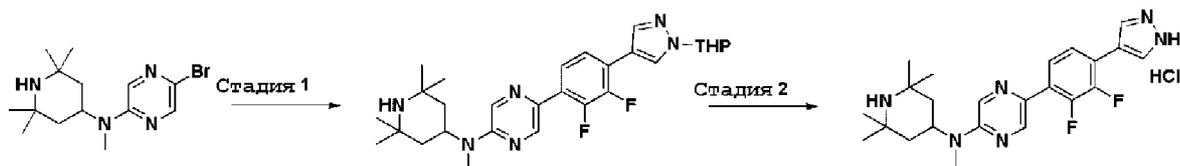
С использованием процедуры, описанной для Примера 2, можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящей заявке, используя подходящее исходное вещество, подходящие реагенты и реакционные условия, с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Соед.	Данные
<b>19</b>	MS m/z 407,6 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,86 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,25-7,34 (м, 2H), 6,55 (дд, J=2,4, 1,5 Гц, 1H), 5,18 (тт, J=12,5, 3,7 Гц, 1H), 3,02 (с, 3H), 1,66 (дд, J=12,5, 3,7 Гц, 2H), 1,55 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,24 (с, 6H); 2Hs не наблюдали (NH и OH).
<b>22</b>	MS m/z 425,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,99-8,09 (м, 3H), 7,64 (д, J=12,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,17 (тт, J=12,5, 3,4 Гц, 1H), 3,01 (с, 3H), 1,65 (дд, J=12,5, 3,4 Гц, 2H), 1,54 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,23 (с, 6H); 3Hs не наблюдали (OH и 2NHs).

<b>52</b>	MS m/z 379,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,74 (с, 1H), 7,90-7,97 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,74-7,76 (м, 1H), 7,11 (с, 2H), 3,87-3,94 (м, 1H), 3,64-3,77 (м, 2H), 3,46-3,55 (м, 1H), 3,18-3,25 (м, 1H), 2,33-2,44 (м, 1H), 1,86-1,98 (м, 1H), 1,22 (с, 9H); 3Hs не наблюдали (2NHs и OH)
<b>60</b>	MS m/z 396,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,79 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92-7,96 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,04-7,15 (м, 2H), 3,92-4,01 (м, 1H), 3,84-3,92 (м, 1H), 3,72-3,80 (м, 1H), 3,50-3,59 (м, 1H), 3,36-3,41 (м, 1H), 2,40-2,55 (м, 1H), 1,97-2,11 (м, 1H), 1,32 (с, 9H); 2Hs не наблюдали (NH и OH)
<b>62</b>	MS m/z 393,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,94 (с, 1H), 8,09 (шир.д, J=17,2 Гц, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,82 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,13-7,17 (м, 1H), 4,29 (шир.д, J=6,9 Гц, 1H), 4,11-4,19 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,87-3,92 (м, 1H), 3,75-3,81 (м, 1H), 3,69 (шир.д, J=8,2 Гц, 1H), 2,68 (шир.д, J=6,0 Гц, 1H), 2,32-2,40 (м, 1H), 1,52 (с, 9H); 2Hs не наблюдали (NH и OH)

### Пример 3

Получение Соединения 13



Стадия 1: Высушенную в печи колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (150 мг, 0,46 ммоль), 4-(2,3-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (215 мг, 0,55 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (58 мг, 0,05 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (146 мг, 1,38 ммоль). Колбу герметично закрывали резиновым колпачком и затем вакуумировали и снова заполняли аргоном. Добавляли диоксан (4 мл) и воду (1 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0 до 30% MeOH), с получением 5-(2,3-дифтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (166 мг, 71%) в виде коричневатого твердого вещества. MS m/z 511,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: К 5-(2,3-дифтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амину (166 мг, 0,33 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) добавляли 4N HCl/диоксан (0,17 мл, 0,66 ммоль) с последующим добавлением MeOH (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с Et<sub>2</sub>O. Твердое вещество фильтровали, промывали избыточным количеством Et<sub>2</sub>O и сушили в вакууме с получением 5-(2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин гидрохлорида (126 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 427,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8,65 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,47 (с, 2H), 8,35 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,80 (тд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (тд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 5,36 (тт, J=12,0, 3,7 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 1,98-2,04 (м, 2H), 1,95 (дд, J=13,7, 3,7 Гц, 2H), 1,66 (с, 6H), 1,56 (с, 6H); 2NHs не наблюдали.

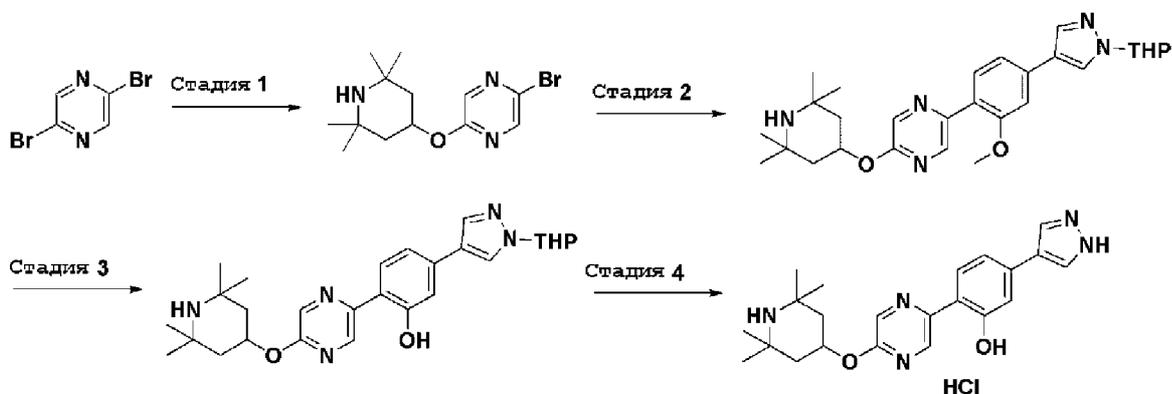
С использованием процедуры, описанной для Примера 3, можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящей заявке, используя подходящее исходное вещество, подходящие реагенты и реакционные условия, с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Соед.	Данные
<b>4</b>	MS m/z 459,3, 461,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,38 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 5,01-5,14 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 1,56 (дд, J= 12,2, 3,1 Гц, 2H), 1,45 (т, J= 12,2 Гц, 2H), 1,26 (с, 6H), 1,13 (с, 6H); 2NHs не наблюдали
<b>11</b>	MS m/z 423,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,51-4,63 (м, 1H), 8,19 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,77 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=12,5 Гц, 1H), 5,14-5,27 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,74 (дд, J=13,4, 3,5 Гц, 2H), 1,66 (т, J=13,4 Гц, 2H), 1,45 (с, 6H), 1,32 (с, 6H); 2NHs не наблюдали.
<b>15</b>	MS m/z 427,6 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,60-8,63 (м, 1H), 8,21 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,09-8,13 (м, 2H), 7,76 (дд, J=12,2, 6,4 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,13-5,24 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,69 (дд, J=12,5, 3,4 Гц, 2H), 1,59 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,26 (с, 6H); 2NHs не наблюдали.
<b>16</b>	MS m/z 409,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,63 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,08 (шир.с, 2H), 7,68-7,80 (м, 3H), 5,11-5,25 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,70 (дд, J=12,5, 3,4 Гц, 2H), 1,60 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,41 (с, 6H), 1,28 (с, 6H); 2NHs не наблюдали.
<b>17</b>	MS m/z 427,6 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,11 (с, 2H), 7,65 (д, J=10,7 Гц, 2H), 5,18 (тт, J=12,2, 3,4 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,66 (дд, J=12,2, 3,4 Гц, 2H), 1,57 (д, J=12,2 Гц, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,24 (с, 6H); 2NHs не наблюдали.
<b>23</b>	MS m/z 443,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,60 (с, 1H), 8,20 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 2H), 8,05 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=12,2 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 3,04

	(с, 3H), 1,66 (дд, J=12,4, 3,5 Гц, 2H), 1,55 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,24 (с, 6H); 2NHs не наблюдали.
<b>24</b>	MS m/z 434,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,57-8,67 (м, 1H), 8,38 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,26 (с, 2H), 8,23 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=12,5 Гц, 1H), 5,07-5,27 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 1,67 (дд, J=12,2, 3,4 Гц, 2H), 1,57 (т, J=12,4 Гц, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,25 (с, 6H); 2NHs не наблюдали.
<b>41</b>	MS m/z 441,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,62-8,67 (м, 1H), 8,30 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,86-7,93 (м, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,33-5,44 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,89-2,02 (м, 4H), 1,65 (с, 6H), 1,53 (с, 6H); 1NH не наблюдали
<b>42</b>	MS m/z 442,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,64-8,69 (м, 1H), 8,24 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=12,4, 6,6 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=11,3, 6,1 Гц, 1H), 5,14-5,26 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,65-1,75 (м, 2H), 1,53-1,65 (м, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,26 (с, 6H); 1NH не наблюдали
<b>63</b>	MS m/z 399,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,59 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,26 (с, 1H), 7,74 (дд, J=9,0, 7,8 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,24-4,33 (м, 1H), 4,12-4,18 (м, 1H), 3,84-3,94 (м, 1H), 3,65-3,79 (м, 2H), 2,62-2,73 (м, 1H), 2,27-2,39 (м, 1H), 1,51 (с, 9H); 2NHs не наблюдали
<b>64</b>	MS m/z 399,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,64 (с, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,02-8,09 (м, 1H), 7,78 (дд, J=12,1, 6,6 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=12,1, 6,3 Гц, 1H), 4,26 (шир.т, J=6,9 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=11,4, 7,1 Гц, 1H), 3,83-3,90 (м, 1H), 3,63-3,71 (м, 2H), 2,62-2,71 (м, 1H), 2,23-2,34 (м, 1H), 1,50 (с, 9H); 2NHs не наблюдали

#### Пример 4

Получение Соединения 2



Стадия 1: Смесь 2,5-дибромпиридина (610 мг, 2,56 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ола (480 мг, 2,8 ммоль) в THF (10,0 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 1,0 М t-BuOK в THF (9,1 мл, 9,1 ммоль). Реакционную смесь

постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc и водой. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0 до 10% MeOH), с получением 2-бром-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиазина (1,31 г, 55%) в виде прозрачного масла, которое отверждалось при выстаивании. MS m/z 313,1, 315,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Высушенную в печи колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали 2-бром-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиазин (367 мг, 1,17 ммоль), 4-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиазол (450 мг, 1,17 ммоль, тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (140 мг, 0,12 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (372 мг, 3,51 ммоль). Колбу герметично закрывали резиновым колпачком и затем вакуумировали и снова заполняли аргоном. Добавляли диоксан (10 мл) и воду (2,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0 до 30% MeOH), с получением 2-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиазол-4-ил)фенил)-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиазина (420 мг, 73%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

MS m/z 492,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>) δ: 8,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 5,60 (тт, J=11,5, 3,9 Гц, 1H), 5,47 (дд, J=9,8, 2,2 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,99-4,04 (м, 1H), 3,67-3,83 (м, 1H), 2,15-2,29 (м, 1H), 2,12 (дд, J=12,5, 3,9 Гц, 2H), 2,07-2,09 (м, 1H), 2,02-2,06 (м, 1H), 1,74-1,87 (м, 2H), 1,59-1,72 (м, 3H), 1,31 (с, 6H), 1,18 (с, 6H); 1H не наблюдали (NH).

Стадия 3: Высушенный в печи сосуд для микроволновой обработки снабжали магнитной мешалкой и загружали 2-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиазол-4-ил)фенил)-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиазин (278 мг, 0,56 ммоль), бензолтиол (59 мкл, 0,56 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77 мг, 0,56 ммоль). Сосуд герметично закрывали и затем вакуумировали и снова заполняли аргоном. Добавляли NMP (1,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 190°C в микроволновом реакторе в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0 до 30% MeOH), с получением 5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиазол-4-ил)-2-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиазин-2-ил)фенола (227 мг, 84%) в виде желто-

коричневого твердого вещества.

MS  $m/z$  478,6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (ацетон- $d_6$ )  $\delta$ : 12,29 (с, 1H), 9,00 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=0,6$  Гц, 1H), 8,24 (шир.с, 1H), 8,00 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,21 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 5,58-5,72 (м, 1H), 5,47 (дд,  $J=9,8, 2,2$  Гц, 1H), 3,93-4,06 (м, 1H), 3,64-3,79 (м, 1H), 2,17-2,25 (м, 2H), 2,07-2,11 (м, 2H), 2,02-2,06 (м, 2H), 1,73-1,85 (м, 2H), 1,55-1,72 (м, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,20 (с, 6H); 1H не наблюдали (NH или OH).

Стадия 4: К раствору 5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиразин-2-ил)фенола (100 мг, 0,20 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл) и MeOH (несколько капель) добавляли HCl (4 моль/л) в 1,4-диоксане (0,25 мл, 1,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до тех пор, пока СВЭЖХ анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 2-[1-(4-пиперидил)пиразоло[3,4-с]пиридазин-5-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол; гидрохлорида (61 мг, 71% в виде желтого твердого вещества.

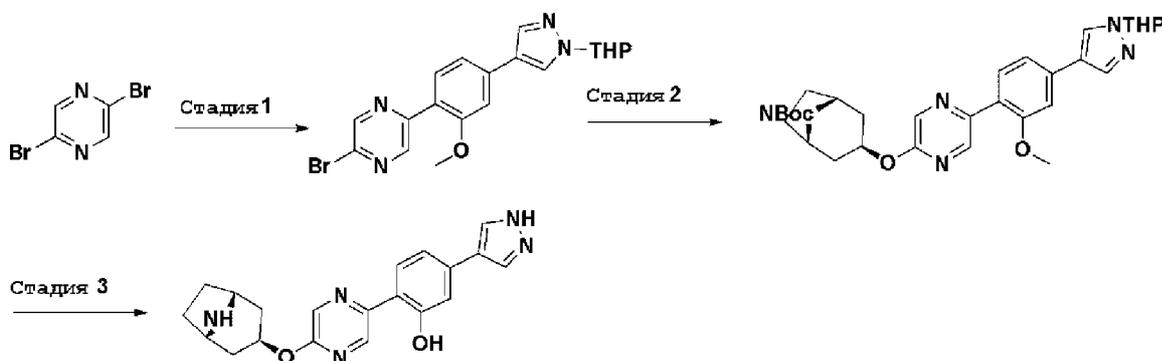
MS  $m/z$  394,5  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,30 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 9,01 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 8,45 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 8,37 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,93 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,19-7,28 (м, 2H), 5,42-5,66 (м, 1H), 2,26 (дд,  $J=13,1, 3,9$  Гц, 2H), 1,81 (дд,  $J=13,1, 11,0$  Гц, 2H), 1,52 (с, 6H), 1,51 (с, 6H); 1H не наблюдали (NH или OH).

С использованием процедуры, описанной для Примера 4, можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящей заявке, используя подходящее исходное вещество, подходящие реагенты и реакционные условия, с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Соед.	Данные
<b>10</b>	MS $m/z$ 414,1 $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9,46 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,59 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,65-7,74 (м, 2H), 5,51-5,56 (м, 1H), 2,23 (дд, $J=12,8, 3,6$ Гц, 2H), 1,84 (т, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,52 (с, 6H), 1,47 (с, 6H).

### Пример 5

Получение Соединения 25



Стадия 1: 6 Высушенную в печи колбу снабжали магнитной мешалкой и загружали

2,5-дибромпиразин (500 мг, 2,10 ммоль), 4-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (970 мг, 2,52 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (121 мг, 0,105 ммоль) и  $K_2CO_3$  (870 мг, 6,30 ммоль). Колбу герметично закрывали резиновым колпачком и затем вакуумировали и снова заполняли аргоном. Добавляли диоксан (12 мл) и воду (3 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом гексан/EtOAc (30-70% EtOAc), с получением 2-бром-5-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиразина (690 мг, 79%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS m/z 415,1, 417,1  $[M+H]^+$ .

Стадия 2: 2-Бром-5-[2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пиразин (316 мг, 0,76 ммоль) и (1R,5S)-бицикло[3.2.1]октан-3-ол (80 мг, 0,63 ммоль) смешивали в безводном DMF (1 мл) и охлаждали до 0°C на бане с ледяной водой. Затем добавляли гидрид натрия (51 мг, 1,27 ммоль, 60% в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем гасили водой. Осадок собирали фильтрованием, сушили в вакууме с получением 2-[[1R,5S)-3-бицикло[3.2.1]октанил]окси]-5-[2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пиразина (220 мг, 75%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS m/z 461,5  $[M+H]^+$ .

Стадия 3: К раствору 2-[[1R,5S)-3-бицикло[3.2.1]октанил]окси]-5-[2-метокси-4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пиразина (220 мг, 0,48 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  добавляли трибромид бора (1,0 M в  $CH_2Cl_2$ , 2,4 мл, 2,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до тех пор, пока СВЭЖХ анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили при помощи MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом  $CH_2Cl_2$ /MeOH(2,5%  $NH_4OH$ ) (0 до 30% MeOH/ $NH_4OH$ ). Получали 2-[5-[[1S,5R)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]окси]пиразин-2-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола (122 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества.

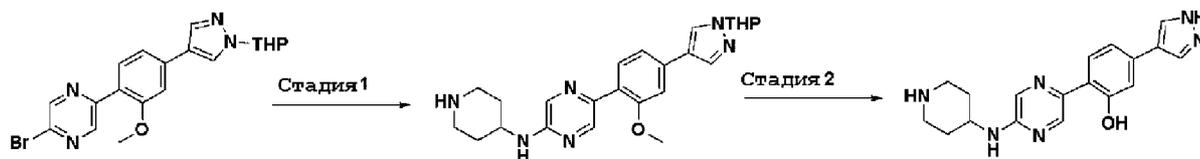
MS m/z 364,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,76 (шир.с, 1H), 8,69 (шир.с, 1H), 8,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,18-7,23 (м, 2H), 5,32-5,45 (м, 1H), 4,08-4,18 (м, 2H), 2,28-2,41 (м, 4H), 1,98-2,08 (м, 2H), 1,87-1,97 (м, 2H); 1H не наблюдали (OH или NH).

С использованием процедуры, описанной для Примера 5, можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящей заявке, используя подходящее исходное вещество, подходящие реагенты и реакционные условия, с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Соед.	Данные
7	MS m/z 368,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,93 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,12 (шир.с, 2H), 7,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,42-5,49 (м, 1H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,27-3,32 (м, 2H), 2,26-2,34 (м, 2H), 2,13-2,21 (м, 2H); 3 Hs не наблюдали (2 NHs и OH).

### Пример 6

#### Получение Соединения 8



Стадия 1: К смеси 2-бром-5-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиразина (200 мг, 0,48 ммоль) и трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (96 мг, 0,48 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли каплю конц. HCl. Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 16 ч до тех пор, пока ЖХМС анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Смесь охлаждали и растворитель выпаривали с получением неочищенного 5-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-(пиперидин-4-ил)пиразин-2-амин гидробромида (248 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z 435,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: К суспензии 5-(2-метокси-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-(пиперидин-4-ил)пиразин-2-амин гидробромида (248 мг, 0,48) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли трибромид бора (1,0 М в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2,4 мл, 2,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до тех пор, пока СВЭЖХ анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили при помощи MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(2,5% NH<sub>4</sub>OH) (0 до 30% MeOH/NH<sub>4</sub>OH). Получали 2-(5-(пиперидин-4-иламино)пиразин-2-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол (128 мг, 79%) в виде оранжевого твердого вещества.

MS m/z 337,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (с, 2H), 8,14-8,22 (м, 1H), 7,88 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,14-4,27 (м, 1H), 3,53 (дтд, J=13,0, 3,1, 0,9 Гц, 2H), 3,23 (тдд, J=13,0, 3,1, 0,9 Гц, 2H), 2,34 (ддд, J=14,3, 3,1, 0,9 Гц, 2H), 1,79-1,97 (м, 2H); 4Hs не наблюдали (3NHs и OH).

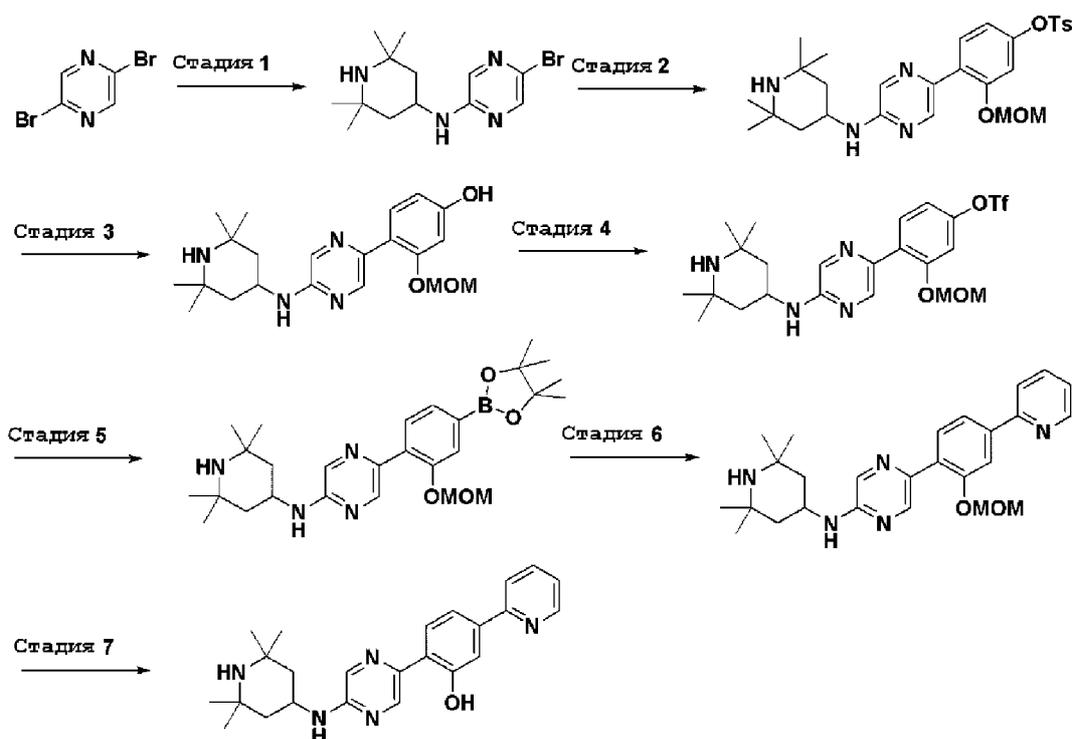
С использованием процедуры, описанной для Примера 6, можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящей заявке, используя подходящее исходное вещество, подходящие реагенты и реакционные условия, с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Соед.	Данные
-------	--------

Соед.	Данные
3	MS m/z 487,6 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,82 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,14(д, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,00-5,05 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,03-2,13 (м, 4H), 1,61-1,67 (м, 6H), 1,48-1,55 (м, 10H), 1,28-1,43 (м, 4H); 3 Hs не наблюдали (2NHs и OH).
6	MS m/z 349,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,63 (шир.с, 2H), 8,89 (с, 1H), 8,11 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,14-7,17 (м, 2H), 4,16 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,37-3,41 (м, 2H), 3,17-3,22 (м, 2H), 2,19-2,25 (м, 2H); 1H не наблюдали (NH или OH).
20	MS m/z 351,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,80 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,98 (шир.с, 2H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,68 (тт, J=12,5, 4,3 Гц, 1H), 3,26 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,86 (тд, J=12,5, 3,0 Гц, 2H), 1,88 (ддд, J=25,3, 12,5, 4,3 Гц, 2H), 1,80 (д, J=12,5 Гц, 2H); 3Hs не наблюдали (2NHs и OH).
21	MS m/z 349,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,63 (br.s., 2H), 8,89 (с, 1H), 8,11 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,14-7,17 (м, 2H), 4,16 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,37-3,41 (м, 2H), 3,17-3,22 (м, 2H), 2,19-2,25 (м, 2H); 1H не наблюдали (NH или OH).

### Пример 7

Получение Соединения 48



Стадия 1: Раствор 2,5-дибромпиразина (9,0 г, 37,8 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амин (11,8 г, 75,5 ммоль) и DIPEA (9,8 г, 76 ммоль) в *n*-BuOH (100 мл) перемешивали при 130°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 до 15% MeOH), с получением 5-бром-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (10 г, 84% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. MS: *m/z*: 313,1, 315,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: В круглодонную колбу добавляли: 5-бром-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (10,0 г, 31,9 ммоль), 3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил 4-метилбензолсульфонат (13,9 г, 32,0 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,8 г, 64 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>dppf (234 мг, 0,32 ммоль). Смесь дегазировали азотом и затем добавляли 1,4-диоксан (100 мл) и воду (10 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 до 30% MeOH), с получением 3-(метоксиметокси)-4-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил 4-метилбензолсульфоната (4,5 г, 26% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS: *m/z*: 541,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: К раствору 3-(метоксиметокси)-4-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил 4-метилбензолсульфоната (2,5 г, 4,6 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (1 мл) добавляли KOH (520 мг, 9,27 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток промывали через пробку из силикагеля с использованием 0-10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением неочищенного 3-(метоксиметокси)-4-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенола (2,0 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: *m/z*: 387,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: К раствору 3-(метоксиметокси)-4-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенола (2,43 г, 6,29 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) добавляли PhNTf<sub>2</sub> (6,8 г, 19 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,9 г, 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 до 30% MeOH), с получением 3-(метоксиметокси)-4-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил трифторметансульфоната (1,9 г, 58% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS: *m/z*: 519,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5: Смесь 3-(метоксиметокси)-4-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил трифторметансульфоната (1,5 г, 2,9 ммоль), бис(пинаколато)дибора (773 мг, 3,05 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (220 мг, 0,30 ммоль) и KOAc (568 мг, 5,8 ммоль) дегазировали азотом. Добавляли 1,4-диоксан (25 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 до 30% MeOH), с получением 5-(2-(метоксиметокси)-4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (840 мг, 59% выход) в виде коричневого-черного твердого вещества. MS: m/z: 497,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6: Смесь 5-(2-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (180 мг, 0,36 ммоль), 2-бромпиридина (56 мг, 0,35 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мг, 0,73 ммоль) и SPhos Pd G2 (26 мг, 0,036 ммоль) дегазировали азотом. Добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и воду (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 до 30% MeOH), с получением 5-(2-(метоксиметокси)-4-(пиридин-2-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (90 мг, 55% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS: m/z: 448,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 7: К раствору 5-(2-(метоксиметокси)-4-(пиридин-2-ил)фенил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (90 мг, 0,20 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в ледяную воду, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(пиридин-2-ил)-2-(5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенола (34 мг, 42% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS: m/z: 404,2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,89 (с, 1H), 8,66 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,94-7,98 (м, 3H), 7,84-7,89 (м, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 4,28-4,30 (м, 1H), 1,94-1,98 (м, 2H), 1,28-1,38 (м, 14H); 1H не наблюдали (OH или NH).

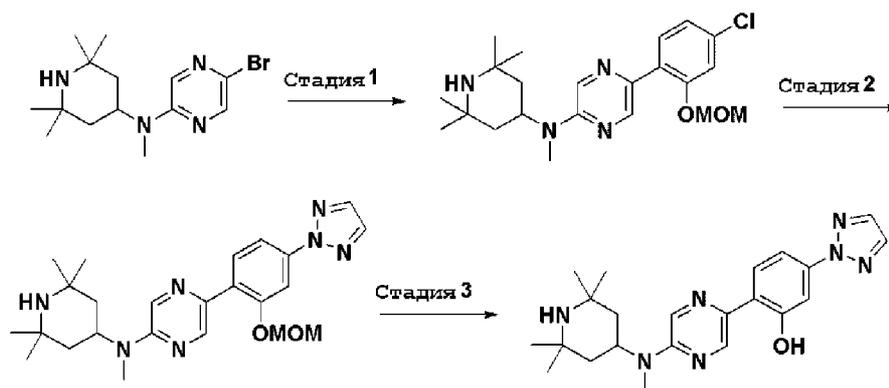
С использованием процедуры, описанной для Примера 7, можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящей заявке, используя подходящее исходное вещество, подходящие реагенты и реакционные условия, с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Соед.	Данные
43	MS m/z 425,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,86 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,78 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,08-7,20 (м, 2H), 5,21-5,35 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,72-1,88 (м, 4H), 1,53 (с, 6H), 1,40 (с, 6H); 3Hs не наблюдали (2 NHs и OH)
47	MS m/z 405,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,88-8,90 (м, 3H), 8,40 (с, 1H), 7,98-8,02 (м, 2H), 7,89-7,94 (м, 2H), 7,43 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,27-4,30 (м, 1H), 1,92-1,96 (м, 2H), 1,22-1,33 (м, 14H); 1H не наблюдали (OH или NH)
49	MS m/z 435,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,90 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,40

	(шир.с, 1H), 7,98-8,00 (м, 2H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 4,27-4,30 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,94-1,98 (м, 2H), 1,26-1,37 (м, 14H); 1H не наблюдали (OH или NH)
<b>53</b>	MS m/z 444,8 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,24 (д, J=1,2 Гц, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,40 (шир.с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,97-8,00 (м, 2H), 7,85 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 1,94-1,99 (м, 2H), 1,27-1,38 (м, 14H); 1H не наблюдали (OH или NH)
<b>55</b>	MS m/z 407,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 11,95 (шир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,27-7,30 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,20-4,25 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,81-1,86 (м, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,00-1,06 (м, 8H); 1H не наблюдали (OH или NH)
<b>56</b>	MS m/z 444,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,92 (с, 1H), 8,43 (шир.с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,20 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,00-8,06 (м, 2H), 7,79-7,82 (м, 2H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30-4,32 (м, 1H), 1,96-2,00 (м, 2H), 1,30-1,40 (м, 14H); 1H не наблюдали (OH или NH)
<b>57</b>	MS m/z 411,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,83 (с, 1H), 8,40 (шир.с, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,08-7,10 (м, 2H), 4,26-4,30 (м, 1H), 1,94-1,98 (м, 2H), 1,27-1,37 (м, 14H); 2Hs не наблюдали (OH и NH)
<b>58</b>	MS m/z 393,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,84 (с, 1H), 8,38 (шир.с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,29-7,33 (м, 3H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,26-4,28 (м, 1H), 1,91-1,96 (м, 2H), 1,22-1,34 (м, 14H); 2Hs не наблюдали (OH и NH)
<b>65</b>	MS m/z 397,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (метанол-d <sub>4</sub> ) δ: 8,74-8,78 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 2H), 7,77 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 3,88-3,93 (м, 1H), 3,66-3,77 (м, 2H), 3,51 (шир.д, J=7,3 Гц, 1H), 3,19-3,24 (м, 1H), 2,33-2,41 (м, 1H), 1,89-1,98 (м, 1H), 1,23 (с, 9H); 3Hs не наблюдали (2 NHs и OH)

**Пример 8**

Получение Соединения 61



**Стадия 1:** Смесь 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амина (0,8 г, 2,44 ммоль), 2-(4-хлор-2-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,87 г, 2,91 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,17г, 0,23 ммоль) и водн. 2N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 мл, 4,89 ммоль) продували аргоном в течение 15 минут. Добавляли диоксан (12 мл) и реакционную смесь затем нагревали до 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 до 30% MeOH), с получением 5-(4-хлор-2-(метоксиметокси)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амина (0,62 г, 60%). MS m/z 419,5 [M+H]<sup>+</sup>

**Стадия 2:** Трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (2,6 мг, 0,0028 ммоль) и 2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (3,5 мг, 0,0070 ммоль) суспендировали в 5:1 толуоле/диоксане (1 мл). Пурпурно-красный раствор барботировали аргоном в течение 5 минут, затем нагревали до 120°C в течение 5 минут. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли трикалий фосфат (30 мг, 0,137 ммоль), 1,2,3-триазол (5 мкл, 0,086 ммоль) и 5-(4-хлор-2-(метоксиметокси)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (42 мг, 0,1 ммоль). Суспензию барботировали еще раз аргоном, затем нагревали до 120°C в течение 1 ч до тех пор, пока СВЭЖХ анализ не показал, что арилхлорид полностью израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 до 30% MeOH), с получением 5-(2-(метоксиметокси)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амина (40 мг, 88% выход).

MS m/z 452,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8,70 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,95-7,96 (м, 2H), 7,82 (с, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,15-5,21 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 1,68-1,72 (м, 2H), 1,57-1,62 (м, 2H), 1,41 (с, 6H), 1,27 (с, 6H); 1NH не наблюдали.

**Стадия 3:** К раствору 5-(2-(метоксиметокси)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амина (25 мг, 0,044 ммоль) в

MeOH (1 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители выпаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с градиентом MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 до 30% MeOH), с получением 2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)-5-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенола (20 мг, 76% выход).

MS m/z 408,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8,90 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,60-7,66 (м, 2H), 5,20-5,31 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 1,67-1,81 (м, 4H), 1,48 (с, 6H), 1,33-1,37 (м, 6H); 2Hs не наблюдали (NH и OH).

С использованием процедуры, описанной для Примера 8, можно получить дополнительные соединения, описанные в настоящей заявке, используя подходящее исходное вещество, подходящие реагенты и реакционные условия, с получением соединений, таких как соединения, выбранные из:

Соед.	Данные
50	MS m/z 393,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,88 (с, 1H), 8,40 (шир.с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,97-8,00 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,16-7,22 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 4,27-4,30 (м, 1H), 1,97-2,00 (м, 2H), 1,31-1,40 (м, 14H); 1H не наблюдали (OH или NH)
51	MS m/z 394,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,84 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,42 (шир.с, 1H), 8,12 (с, 2H), 8,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 7,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,26-4,29 (м, 1H), 1,90-1,95 (м, 2H), 1,20-1,32 (м, 14H); 1H не наблюдали (OH или NH)
59	MS m/z 411,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,85 (с, 1H), 8,71 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,42 (шир.с, 1H), 7,96-7,98 (м, 2H), 7,84 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,36-7,41 (м, 2H), 7,30 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,26-4,31 (м, 1H), 1,95-1,99 (м, 2H), 1,28-1,38 (м, 14H); 1H не наблюдали (OH или NH)

### Биологические примеры

Следующие биологические примеры *in vitro* демонстрируют применимость соединений по настоящему изобретению для лечения болезни Гентингтона.

Для более подробного описания и для лучшего понимания настоящего описания предлагаются следующие не ограничивающие биологические примеры для более полной иллюстрации объема описания, и их не следует рассматривать как конкретно ограничивающие его объем. Такие различные варианты настоящего изобретения, которые могут быть известны или могут быть разработаны впоследствии, которые должны быть в пределах компетенции специалистов в данной области для их установления, считаются охватываемыми объемом настоящего описания и заявленными далее в формуле изобретения.

Соединения формулы (I) испытывали с использованием анализа Meso Scale Discovery (MSD), представленного в международной заявке № PCT/US2016/066042,

поданной 11 декабря 2016 года и заявляющей приоритет согласно предварительной заявке США № 62/265652, поданной 10 декабря 2015 года, полное содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Анализ эндогенного белка гентингина, используемый в Примере 1, был разработан с использованием платформы электрохемилюминесцентного анализа MSD на основе ELISA.

### **Пример 1**

#### **Анализ эндогенного белка гентингина**

Meso Scale Discovery (MSD) 96-луночные или 384-луночные планшеты покрывали в течение ночи при 4°C MW1 (расширенный полиглутамин) или MAB2166 моноклональным антителом (для захвата) при концентрации 1 мкг/мл в PBS (30 мкл на лунку). Планшеты затем промывали три раза 300 мкл промывочного буфера (0,05% Tween-20 в PBS) и блокировали (100 мкл блокирующего буфер; 5% BSA в PBS) в течение 4-5 часов при комнатной температуре при вращении со встряхиванием и затем промывали три раза промывочным буфером.

Образцы (25 мкл) переносили в покрытый антителом MSD планшет и инкубировали в течение ночи при 4°C. После удаления лизатов планшет промывали три раза промывочным буфером и 25 мкл #5656S (Cell signaling; кроличье моноклональное) вторичного антитела (разбавленное до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) добавляли в каждую лунку и инкубировали при встряхивании в течение 1 часа при комнатной температуре. После инкубации с вторичным антителом лунки промывали промывочным буфером, затем в каждую лунку добавляли 25 мкл козьиного анти-кроличьего SULFO TAG вторичного детекторного антитела (необходимый аспект MSD системы) (разбавленное до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) и инкубировали при встряхивании в течение 1 часа при комнатной температуре. После промывки три раза промывочным буфером в каждую пустую лунку добавляли 150 мкл буфера T для считывания с поверхностно-активным веществом (MSD) и осуществляли визуализацию планшета на устройстве для визуализации SI 6000 (MSD) в соответствии с инструкциями изготовителя для 96- или 384-луночных планшетов. Полученные IC<sub>50</sub> значения (мкМ) для испытанных соединений показаны в Таблице 1.

Как показано в Таблице 1, испытанные соединения, описанные в настоящей заявке, имели следующие IC<sub>50</sub> значения: IC<sub>50</sub> значение между > 3 мкМ и ≤ 9 мкМ указано одной звездочкой (\*), IC<sub>50</sub> значение между > 1 мкМ и ≤ 3 мкМ указано двумя звездочками (\*\*), IC<sub>50</sub> значение между > 0,5 мкМ и ≤ 1 мкМ указано тремя звездочками (\*\*\*), IC<sub>50</sub> значение между > 0,1 мкМ и ≤ 0,5 мкМ указано четырьмя звездочками (\*\*\*\*) и IC<sub>50</sub> значение ≤ 0,1 мкМ указано пятью звездочками (\*\*\*\*\*).

**Таблица 1**

<b>Соед.</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>		<b>Соед.</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>		<b>Соед.</b>	<b>IC<sub>50</sub></b>
<b>1</b>	*****		<b>19</b>	**		<b>49</b>	*****

Таблица 1

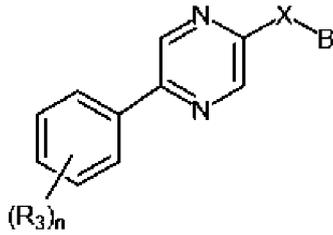
Соед.	IC <sub>50</sub>		Соед.	IC <sub>50</sub>		Соед.	IC <sub>50</sub>
<b>2</b>	***		<b>20</b>	***		<b>50</b>	****
<b>3</b>	**		<b>21</b>	**		<b>51</b>	***
<b>4</b>	**		<b>22</b>	*****		<b>52</b>	*****
<b>5</b>	***		<b>23</b>	****		<b>53</b>	****
<b>6</b>	**		<b>24</b>	*****		<b>54</b>	*****
<b>7</b>	**		<b>25</b>	*		<b>55</b>	***
<b>8</b>	**		<b>26</b>	*****		<b>56</b>	*****
<b>9</b>	**		<b>27</b>	****		<b>57</b>	*****
<b>10</b>	**		<b>28</b>	***		<b>58</b>	****
<b>11</b>	****		<b>41</b>	***		<b>59</b>	**
<b>12</b>	***		<b>42</b>	****		<b>60</b>	*****
<b>13</b>	*****		<b>43</b>	****		<b>61</b>	****
<b>14</b>	**		<b>44</b>	****		<b>62</b>	*****
<b>15</b>	*****		<b>45</b>	***		<b>63</b>	****
<b>16</b>	***		<b>46</b>	*****		<b>64</b>	*****
<b>17</b>	****		<b>47</b>	**		<b>65</b>	*****
<b>18</b>	**		<b>48</b>	*			

Независимо от того, был ли цитируемый документ специально и индивидуально указан как включенный посредством ссылки, все документы, указанные в настоящей заявке, включены посредством ссылки в настоящую заявку для любых и всех целей в той степени, как если бы каждая отдельная ссылка была полностью изложена в настоящей заявке.

Имея полное описание заявленного изобретения, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что то же самое можно осуществить в широком диапазоне эквивалентов, не влияя на объем заявленного изобретения или конкретные аспекты, описанные в настоящей заявке. Подразумевается, что прилагаемая формула изобретения должна интерпретироваться как включающая все такие эквиваленты.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение, представляющее собой соединение формулы (I):



(I)

или его форму, где:

X представляет собой CHR<sub>1a</sub>, C=O, O, NR<sub>1b</sub> или связь;

R<sub>1a</sub> независимо выбран из водорода, галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, амино и гидроксил-C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sub>1b</sub> независимо выбран из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила и галоген-C<sub>1-4</sub>алкила;

B представляет собой гетероцикл, и

где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S, при этом каждая необязательно замещена 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> независимо выбран из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, амино, C<sub>1-4</sub>алкил-амино и (C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино;

R<sub>3</sub> независимо выбран из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, амино, C<sub>1-4</sub>алкил-амино, (C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино, C<sub>1-4</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси, гетероарила, гетероциклила и фенила,

где гетероарил представляет собой 3-7-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O или S, и

где в каждом случае фенил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>4</sub>;

n имеет значение 1, 2 или 3; и

R<sub>4</sub> независимо выбран из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-</sub>

алкила, галоген-С<sub>1-4</sub>алкила, amino, С<sub>1-4</sub>алкил-amino, (С<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>-amino, С<sub>1-4</sub>алкокси и галоген-С<sub>1-4</sub>алкокси;

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомера.

2. Соединение по п. 1, где X выбран из NR<sub>1b</sub> и связи.

3. Соединение по п. 1, где В выбран из азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, 1,4-дiazепанила, 1,2-дигидропиридинила, 1,2,5,6-тетрагидропиридинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, гексагидроциклопентапиррол-(1H)-ила, гексагидропирроло[3,2-b]пиррол-(2H)-ила, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(2H)-ила, (3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(2H)-ила, гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ила, (3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ила, (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1H)-ила, гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-(1H)-ила, (3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-(1H)-ила, октагидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридинила, октагидро-5H-пирроло[3,2-c]пиридинила, октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинила, (4aR,7aR)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинила, (4aS,7aS)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридинила, гексагидропирроло[1,2-a]пиазин-(2H)-он, гексагидропирроло[1,2-a]пиазин-(1H)-ила, (7R,8aS)-гексагидропирроло[1,2-a]пиазин-(1H)-ила, (8aR)-гексагидропирроло[1,2-a]пиазин-(1H)-ила, гексагидро-1H-циклобута[1.2-c:1,4-c']дипиррол-(3H)-ила, (8aS)-октагидропирроло[1,2-a]пиазин-(1H)-ила, (8aR)-октагидропирроло[1,2-a]пиазин-(1H)-ила, октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазинила, гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-(2H)-ила, 5-азаспиро[2.4]гептанила, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-ила, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-ила, 9-азабицикло[3.3.1]нонанила, (1R,5S)-9-азабицикло[3.3.1]нонанила, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанила, (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанила, 1,4-диазабицикло[3.1.1]гептанила, 3,6-диазабицикло[3.2.0]гептанила, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанила, 1,4-диазабицикло[3.2.1]октанила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанила, (1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октанила, 1,4-диазабицикло[3.2.2]нонанила, азаспиро[3.3]гептанила, 4,7-диазаспиро[2.5]октанила, 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ила, 2,6-диазаспиро[3.4]октанила, 1,7-диазаспиро[4.4]нонанила, 1,7-диазаспиро[3.5]нонанила, 2,6-диазаспиро[3.5]нонанила, 2,7-диазаспиро[3.5]нонанила, 5,8-диазаспиро[3.5]нонанила, 2,7-диазаспиро[4.4]нонанил, 2,7-диазаспиро[4.5]деканила, 2,8-диазаспиро[4.5]деканила, 6,9-диазаспиро[4.5]децил и 7-азадиспиро[5.1.5<sup>8</sup>.3<sup>6</sup>]гексадеканила, необязательно замещенных

1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R<sub>2</sub>.

4. Соединение по п. 1, где В выбран из пирролидинила, пиперидинила, гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-(1H)-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, 2,6-диазаспиро[3.4]октанила и 7-азадиспиро[5.1.5<sup>8</sup>.3<sup>6</sup>]гексадеканила, необязательно замещенных 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R<sub>2</sub>.

5. Соединение по п. 1, где R<sub>3</sub> представляет собой гетероарил, выбранный из тиенила, 1H-пиразолила, 1H-имидазолила, 1,3-тиазолила, оксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,2,4-тиадиазолила, 1H-1,2,3-триазолила, 2H-1,2,3-триазолила, 1H-1,2,4-триазолила, 1H-тетразолила, 2H-тетразолила, пиридинила, пиридин-2(1H)-он-ила, пиримидинила, пиримидин-4(3H)-он-ила, пиридазинила, пиридазин-3(2H)-он-ила, 1,2,4-триазинила, 1,3,5-триазинила, 1H-индолила, 1H-индазолила, 2H-индазолила, индолизинила, бензофуранила, бензотиенила, 1H-бензимидазолила, 1,3-бензоксазолила, 1,3-бензотиазолила, 1,3-бензодиоксилила, 1,2,3-бензотриазолила, 9H-пуридила, фууро[3,2-b]пиридинила, фууро[3,2-с]пиридинила, фууро[2,3-с]пиридинила, 1,3-оксазоло[5,4-b]пиридинила, тиено[3,2-с]пиридинила, тиено[2,3-d]пиримидинила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, 1H-пирроло[2,3-с]пиридинила, пирроло[1,2-a]пиримидинила, пирроло[1,2-a]пиразинила, пирроло[1,2-b]пиридазинила, пиразоло[1,5-a]пиридин-ила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиразинила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-пиразоло[3,4-с]пиридинила, 1H-пиразоло[3,4-с]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-d]пиримидинила, 2H-пиразоло[4,3-b]пиридинила, 2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-ила, 5H-пирроло[2,3-b]пиразинила, пиразоло[1,5-a]пиразинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиримидинила, имидазо[1,2-с]пиримидинила, имидазо[1,2-b]пиридазинила, имидазо[1,2-b]пиридазинила, имидазо[1,2-a]пиразинила, имидазо[1,2-a]пиразинила, 1H-имидазо[4,5-b]пиридинила, 3H-имидазо[4,5-b]пиридинила, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолила, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолила, [1,3]оксазоло[4,5-b]пиридинила, [1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридинила, [1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридинила, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридинила, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридинила, тетразоло[1,5-a]пиридинила, тетразоло[1,5-b]пиридазинила, хинолинила, изохинолинила и хиноксалинила, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R<sub>4</sub>.

6. Соединение по п. 1, где R<sub>3</sub> представляет собой гетероарил, выбранный из 1H-пиразолила, 1H-имидазолила, 2H-1,2,3-триазолила, 1H-1,2,4-триазолила, пиридинила, пиридин-2(1H)-он-ила, пиримидинила, 1,3,5-триазинила, имидазо[1,2-b]пиридазинила и имидазо[1,2-a]пиразинила, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R<sub>4</sub>.

7. Соединение по п. 1, где форма соединения представляет собой соль соединения, выбранную из гидрохлорида, гидробромида, трифторацетата, формиата, дигидрохлорида, тригидрохлорида, тетрагидрохлорида, дигидробромида и дитрифторацетата.

8. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

4-(3-гидрокси-4-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенил)пиридин-2-ол;

5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиразин-2-ил}фенол;

2-{5-[(7-азадиспиро[5.1.58.36]гексадекан-15-ил)(метил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;

5-[2,5-дихлор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;

5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол;

2-[5-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиразин-2-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;

2-{5-[(пиперидин-4-ил)окси]пиразин-2-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;

2-{5-[(пиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол;

2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]фенол;

2-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиразин;

5-[2-фтор-5-метил-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;

5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол;

5-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;

5-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол;

5-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;

5-[3-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;

5-[3,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;

4-(3-гидрокси-4-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он;

2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенол;

2-{5-[метил(пиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-[5-(2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)пиразин-2-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

4-фтор-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

5-[5-хлор-2-фтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;

4-фтор-5-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-2-(1Н-пиразол-4-ил)бензонитрил;

2-[5-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси)пиразин-2-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол;

5-[1-(2Н3)метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол;

(5-(2-гидрокси-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиразин-2-ил)(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метанон;

2-(5-(2-гидрокси-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиразин-2-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)ацетонитрил;

2-(5-(амино(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)метил)пиразин-2-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;

2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)-5-(1,3,5-триазин-2-ил)фенол;

4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-1,3,5-триазин-2-ол;

5-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенол;

5-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенол;

5-(5-хлор-1Н-пиразол-4-ил)-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенол;  
4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-1Н-пиразол-5-карбонитрил;  
5-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенол;  
5-(5-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенол;  
4-(3-гидрокси-4-(5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбонитрил;  
5-[2,3-дифтор-4-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;  
5-[2,5-дифтор-4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;  
5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил} фенол;  
5-(пиридин-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил} фенол;  
5-(пиридин-3-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил} фенол;  
5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил} фенол;  
5-(пиримидин-2-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил} фенол;  
5-(пиридин-2-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил} фенол;  
5-(6-метоксипиримидин-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил} фенол;  
5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил} фенол;  
2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол;  
2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол;  
5-(имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил} фенол;  
5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил} фенол;

- 5-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол;
- 5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол;
- 5-(5-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол;
- 5-(1Н-пиразол-3-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол;
- 5-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол;
- 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-[1-(2Н3)метил-1Н-пиразол-4-ил]фенол;
- 2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол;
- 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенол;
- Н-трет-бутил-1-{5-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]пиразин-2-ил}пирролидин-3-амин;
- Н-трет-бутил-1-{5-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]пиразин-2-ил}пирролидин-3-амин; и
- 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол;

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из формы его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомера.

9. Соединение по п. 6, где форма соединения представляет собой соль соединения или ее форму, выбранную из группы, состоящей из следующих:

- 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиразин-2-ил}фенол гидрохлорид;
- 2-[5-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)пиразин-2-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол тетрагидрохлорид;
- 2-{5-[(пиперидин-4-ил)окси]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол тригидрохлорид;
- 2-{5-[(пиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол тетрагидрохлорид;
- 2-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]пиразин тригидрохлорид;

- 5-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин гидрохлорид;
- 2-[5-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси)пиразин-2-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол гидрохлорид;
- 2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол гидробромид;
- 5-[1-(2Н3)метил-1Н-пиразол-4-ил]-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол дигидрохлорид;
- 5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол дигидрохлорид;
- 5-(пиридин-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 5-(пиридин-3-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 5-(пиримидин-2-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 5-(пиридин-2-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 5-(6-метоксипиримидин-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол формиат;
- 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол дигидрохлорид;
- 5-(имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 5-(имидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;

- 5-(5-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 5-(1Н-пиразол-3-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 5-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-{5-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}фенол формиат;
- 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-[1-(2Н3)метил-1Н-пиразол-4-ил]фенол дигидрохлорид;
- 2-{5-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]пиразин-2-ил}-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол дигидрохлорид;
- 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенол дигидрохлорид;
- Н-трет-бутил-1-{5-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]пиразин-2-ил}пирролидин-3-амин дигидрохлорид;
- Н-трет-бутил-1-{5-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]пиразин-2-ил}пирролидин-3-амин дигидрохлорид; и
- 2-{5-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-ил}-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол дигидрохлорид,

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из его соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомера.

10. Способ лечения или облегчения НД у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1, 8 или 9.

11. Способ по п. 10, где эффективное количество соединения находится в пределах от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

12. Применение соединения по любому из пп. 1, 8 или 9 для лечения или облегчения НД у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения.

13. Применение по п. 12, где эффективное количество соединения находится в пределах от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

14. Применение соединения по любому из пп. 1, 8 или 9 для получения лекарственного средства для лечения или облегчения НД у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества лекарственного средства.

15. Применение по п. 14, где эффективное количество соединения в лекарственном средстве находится в пределах от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

16. Применение соединения по любому из пп. 1, 8 или 9 для получения фармацевтической композиции для лечения или облегчения HD у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

17. Применение по п. 16, где эффективное количество соединения в фармацевтической композиции находится в пределах от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1, 8 или 9 в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.