

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202191349 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.08.10(22) Дата подачи заявки  
2019.11.14

(51) Int. Cl. C07D 271/113 (2006.01)  
A61K 31/4245 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61K 31/538 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61K 31/553 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)  
C07D 413/10 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 487/10 (2006.01)

## (54) 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОН И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

(31) 2018-214950

(32) 2018.11.15

(33) JP

(86) PCT/JP2019/044615

(87) WO 2020/100959 2020.05.22

(71) Заявитель:  
НИППОН СИНЯКУ КО., ЛТД. (JP)

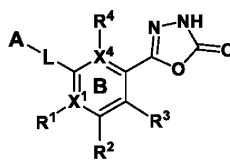
(72) Изобретатель:

Камитани Хиротака, Дзаймоку  
Хисааки, Харута Йосинари, Кикуги  
Такео (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Задачей настоящего изобретения является получение соединения, обладающего ингибирующей активностью по отношению к киназе PIM. Примеры настоящего изобретения включают 1,3,4-оксадиазолон, описываемые следующей формулой [1], и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты:



[1]

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают ингибирующей активностью по отношению к киназе PIM. Кроме того, поскольку соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают ингибирующей активностью по отношению к киназе PIM, они применимы в качестве терапевтических средств для системной красной волчанки, волчаночного нефрита и т.п.

A1

202191349

202191349

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568490EA/026

### 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОН И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к 1,3,4-оксадиазолону и фармацевтическому препарату.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Протеинкиназы являются ферментами, которые фосфорилируют белки и регулируют разные биологические функции, такие как пролиферация, выживаемость, дифференциация и органогенез. Семейство киназ Р1М включает протеинкиназы, которые фосфорилируют сериновую группу и треониновую группу и состоят из трех типов, Р1М1, Р1М2 и Р1М3. Хотя белки и функции субстрата, распознаваемые посредством Р1М1, Р1М2 и Р1М3, перекрываются, распознаются различия между ними в экспрессии в тканях. Известно, что функции киназ Р1М участвуют в транскрипции и трансляции и регулируют пролиферацию и выживаемость клеток (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1). Кроме того, в отличие от других киназ, для активации которых необходимо фосфорилирование, киназы Р1М характеризуются тем, что активированы конститутивно. Известно, что экспрессия киназ Р1М индуцируется цитокинами и факторами роста и индукция цитокинами опосредуется путем JAK/STAT. Кроме того, также известно участие субстратов, таких как BAD и 4EBP1, в пути Р1ЗК/АКТ, участвующем в выживании клеток (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 2). Поскольку киназы Р1М действуют в прямом направлении от пути JAK/STAT имеют общие субстраты с путем Р1ЗК/АКТ, описанным выше, считают, что ингибиторы Р1М обладают лечебной эффективностью, сходной с эффективностью ингибиторов указанных выше двух путей.

[0003] В исследованиях мышей с дефицитом генов сообщали, что у мышей с дефицитом трех генов, Р1М1, Р1М2 и Р1М3, уменьшены размеры особей, но они жизнеспособны (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 3). Поэтому предполагается, что ингибиторы Р1М обладают хорошим профилем безопасности. Кроме того, известно, что киназы Р1М участвуют в иммунном ответе и воспалительной реакции и предполагается, что они эффективны при иммунопатологических нарушениях и воспалительных заболеваниях вследствие профиля безопасности ингибиторов Р1М. В частности, киназы Р1М считаются эффективными при заболеваниях, таких как рассеянный склероз (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1), ревматоидный артрит (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 4), пищевая аллергия (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 5), астма (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 6), системная красная волчанка (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 4), волчаночный нефрит (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 4), воспалительная болезнь кишечника (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 7), язвенный колит (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 8), атопический дерматит (см., например,

НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 9), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1), хроническое обструктивное заболевание легких (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 10), аллергическое заболевание дыхательных путей (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 11), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 9), гиперэозинофильный синдром (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 9), хориоамнионит (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 12), анкилозирующий спондилит (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 4), злокачественная миастения (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 13), псориаз (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 14).

[0004] Сообщали, что киназы PIM сильно экспрессируются при самых разных гематологических раковых заболеваниях и солидных раковых заболеваниях участвуют в патогенезе. Например, известны рак предстательной железы (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 15), рак толстой кишки (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 16, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 17), рак пищевода (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 18, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 19), рак яичников (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 20), рак матки (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 21, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 22, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 23), рак почки (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 24), рак печени (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 25), рак поджелудочной железы (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 26), рак желудка (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 27), рак молочной железы (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 28), рак легких (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 29, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 30), рак головы и шеи (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 31), глиома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 32, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 33), остеосаркома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 34, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 35, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 36), рак мочевого пузыря (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 37), острый лимфолейкоз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 38), острый миелолейкоз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 39), хронический лимфолейкоз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 40), хронический миелолейкоз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 41), В-клеточная лимфома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 42, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 43, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 44), множественная миелома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 45, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 46), Т-клеточная лимфома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 47), рак кожи (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 48), саркома Капоши (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 49), ходжкинская лимфома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 50), миелолифферативная опухоль (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 51), аденокистозная карцинома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 52), саркома

Юинга (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 53), Т-клеточный лейкоз взрослых (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 54), мезотелиома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 55), острый промиелоцитарный лейкоз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 56), хориокарцинома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 57), липосаркома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 58), нейробластома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 59), семинома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 60), лимфобластная лимфома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 46) и т. п. Вследствие указанного выше ингибиторы РІМ применимы для лечения этих раковых заболеваний.

[0005] Кроме того, киназы РІМ локализованы в прямом направлении от пути JAK/STAT и поэтому можно ожидать, что они будут эффективны при заболеваниях, при которых обнаружена аномалия пути JAK/STAT. Примеры таких заболеваний включают болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, панкреатит, дивертикулез, базедову болезнь, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит, псориатический артрит, васкулит, аутоиммунный тиреоидит, дерматит, склеродермию, лейкоплакию, реакцию "трансплантат против хозяина", синдром Шегрена и гломерулонефрит.

[0006] Также известно, что киназы РІМ участвуют в инфекционных заболеваниях. Например, известно, что они участвуют в инфекции вирусом Эпштейна-Барра и гемофагоцитарном синдроме, для которого известно, что в нем участвует вирус Эпштейна-Барра (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 61), грипп (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 62), гепатит С (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 63), сальмонеллез (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 64), герпесвирусная инфекция (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 65), вагинальная трихомонадная инфекция (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 66), гранулоцитарный эрлихиоз человека (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 67). Кроме того, также сообщали, что киназы РІМ вносят вклад в патологические состояния, такие как апластическая анемия (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 68), атеросклероз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 69, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 70), легочная гипертензия (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 71), диабет (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 69, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 70), увеличенная предстательная железа (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 72), болезнь Альцгеймера (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 73), что свидетельствует о применимости ингибиторов РІМ.

[0007] Сообщали, что киназы РІМ ингибируют выработку аутоантител (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1). Поэтому можно ожидать, что киназы РІМ будут эффективны в таких случаях, как нефротический синдром, полимиозит, дерматомиозит, смешанное заболевание соединительной ткани, дилатационная кардиомиопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопеническая

тромбогемолитическая пурпура, пузырчатка, пемфигоид и нейромиелит зрительного нерва, во всех из которых участвуют аутоантител.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ]

[0008] [ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1] WO2010/022076 A1

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ]

[0009] [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1] Nawijn et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2011, 11, 23-34.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 2] Mondello et al., *J. Hematol. Oncol.*, 2014, 7, 95.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 3] Mikkers et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2004, 24, 6104-6115.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 4] Lin et al., *Int. Immunopharmacol.*, 2015, 28, 859-865.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 5] Wang et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, 130, 932-944.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 6] Vries et al., *Eur. Respir. J.*, 2016, 47, 783-791.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 7] Jackson et al., *Cell Immunol.*, 2012, 272, 200-213.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 8] Shen et al., *Dig. Dis. Sci.*, 2012, 57, 1822-1831.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 9] Andina et al., *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2009, 123, 603-611.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 10] Yang et al., *Pathol. Res. Pract.*, 2017, 213, 322-326.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 11] Shin et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2012, 46, 488-497.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 12] Lim et al., *Mol. Hum. Reprod.*, 2017, 23, 428-440.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 13] Egli et al., *PLoS One*, 2015, 10, e0142741.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 14] Perera et al., *Sci. Transl. Med.*, 2014, 6, 223ra22.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 15] Kirschner et al., *J. Natl. Cancer. Inst.*, 2014, 107, dju407.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 16] Weirauch et al., *Neoplasia*, 2013, 15, 783-794.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 17] Peng et al., *PLoS One*, 2013, 8, e76693.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 18] Li et al., *Oncol. Rep.*, 2010, 24, 997-1004.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 19] Liu et al., *J. Surg. Oncol.*, 2010, 102, 683-688.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 20] Xie et al., *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban*, 2014, 39, 649-657.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 21] Rimon et al., *Int. J. Oncol.*, 2004, 24, 1325-1338.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 22] Jimenez-Garcia et al., *Oncotarget*, 2017, 8, 58872-58886.

[НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 23] Liu et al., *Oncotarget*, 2015, 6, 8019-8035.

- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 24] Mahalingam et al., Br. J. Cancer, 2011, 105, 1563-1573.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 25] Fujii et al., Int. J. Cancer, 2005, 114, 209-218.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 26] Li et al., Cancer Res., 2006, 66, 6741-6747.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 27] Warnecke-Eberz et al., Anticancer Res., 2009, 29, 4451-4455.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 28] Braso-Maristany et al., Nat. Med., 2016, 22, 1303-1313.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 29] Kim et al., Pharmacol. Res., 2013, 70, 90-101.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 30] Jin et al., PLoS One, 2012, 7, e48575.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 31] Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629-636.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 32] Herzog et al., Neuro-Oncol., 2015, 17, 223-242.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 33] Iqbal et al., Oncotarget, 2016, 7, 33192-33201.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 34] Mou et al., Int. J. Oncol., 2016, 49, 2116-2126.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 35] Liao et al., J. Orthop. Res., 2016, 34, 1185-1194.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 36] Narlik-Grassow et al., Carcinogenesis., 2012, 33, 1479-1486.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 37] Foulks et al., Neoplasia, 2014, 16, 403-412.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 38] Padi et al., Oncotarget, 2017, 8, 30199-30216.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 39] Burger et al., J. Med. Chem., 2015, 58, 8373-8386.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 40] Chen et al., Blood, 2009, 114, 4150-4157.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 41] Fan et al., Mol. Med. Rep., 2017, 16, 4603-4612.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 42] Kuo et al., Am. J. Cancer Res., 2016, 6, 2489-2501.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 43] Yang et al., Blood, 2012, 120, 3491-3500.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 44] Hsi et al., Leuk. Lymphoma, 2008, 49, 2081-2090.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 45] Keane et al., Blood Cancer J., 2015, 5, e325.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 46] Paino et al., Clin. Cancer Res., 2017, 23, 225-238.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 47] Martin-Sanchez et al., PLoS One, 2014, 9, e112148.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 48] Shannan et al., Oncotarget, 2016, 7, 54897-54912.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 49] Bajaj et al., Virology, 2006, 351, 18-28.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 50] Szydowski et al., Blood, 2017, 130, 1418-1429.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 51] Mazzacurati et al., Oncotarget, 2015, 6, 40141-40157.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 52] Xu et al., Cancer Cell Int., 2018, 18, 22.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 53] Mukaida et al., Cancer Sci., 2011, 102, 1437-1442.

- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 54] Bellon et al., Blood, 2016, 127, 2439-2450.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 55] Mawas et al., Int. J. Oncol., 2017, 50, 1029-1034.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 56] Zhang et al., Pharmacol. Rep., 2017, 69, 1270-1281.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 57] Mary Photini et al., Exp. Cell Res., 2017, 359, 275-283.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 58] Nga et al., Int. J. Exp. Pathol., 2010, 91, 34-43.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 59] Brunen et al., Mol. Cancer Ther., 2018, 17, 849-857.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 60] Jimenez-Garcia et al., Sci. Rep., 2016, 6, 38079.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 61] Rainio et al., Virology, 2005, 333, 201-206.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 62] de Vries et al., Eur. Respir. J., 2015, 45, 1745-1748.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 63] Park et al., J. Virol., 2015, 89, 10073-10086.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 64] Rogers et al., Sci. Signal., 2011, 4, rs9.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 65] Cheng et al., PLoS Pathog., 2009, 5, e1000324.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 66] Sutcliffe et al., PLoS Pathog., 2012, 8, e1002801.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 67] Lee et al., Genomics, 2006, 88, 496-503.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 68] Chiocchetti et al., Haematologica, 2005, 90, 1453-1462.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 69] Wang et al., Oncotarget, 2017, 8, 88320-88331.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 70] Kaneto et al., Mediators Inflamm., 2010, 2010, 453892.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 71] Paulin et al., Circulation, 2011, 123, 1205-1215.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 72] He et al., Med. Oncol., 2009, 26, 303-308.
- [НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 73] Velazquez et al., Mol. Neurodegener., 2016, 11, 52.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### ЗАДАЧИ, РЕШАЕМЫЕ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

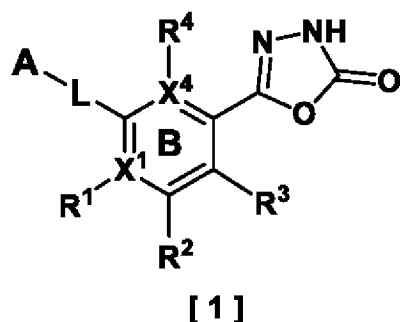
[0010] Объектом настоящего изобретения является соединение, обладающее ингибирующей активностью по отношению к киназе PIM.

[0011] В результате обширных исследований авторы настоящего изобретения установили, что 1,3,4-оксадиазолон, описываемый следующей общей формулой [1], или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, который в настоящем изобретении можно назвать, как "соединение, предлагаемое в настоящем изобретении", обладает ингибирующей активностью по отношению к киназе PIM завершили настоящее изобретение.

[0012] Таким образом, в настоящем изобретении раскрыто следующее (параграф 1) - (параграф 14).

(Параграф 1) 1,3,4-Оксадиазолон формулы [1]:

[Химическая формула 1]



где

$X^1$  означает атом углерода или атом азота,

если  $X^1$  означает атом углерода,  $R^1$  означает атом водорода, атом галогена, алкил, алкенил, неароматическую карбоциклическую группу, дигалогеналкил, тригалогеналкил, алкоксигруппу, дигалогеналкоксигруппу, тригалогеналкоксигруппу, алкилсульфонил, цианогруппу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу,

если  $X^1$  означает атом азота,  $R^1$  не существует,

$R^2$  означает атом водорода, атом галогена, алкил, неароматическую карбоциклическую группу, тригалогеналкил, пентафторсульфанил ( $SF_5$ ), цианогруппу, аминогруппу или нитрогруппу,

$R^1$  и  $R^2$  необязательно объединены с соседними атомами с образованием индазольного кольца,

$R^3$  означает атом водорода, атом галогена или алкил,

$X^4$  означает атом углерода или атом азота,

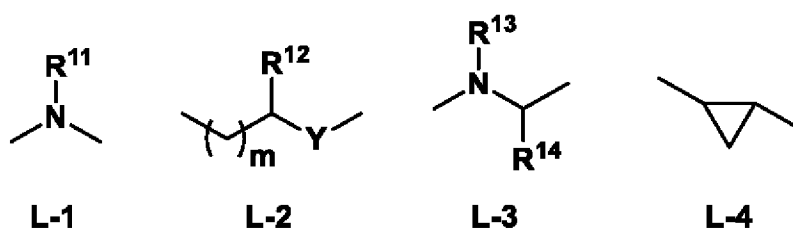
если  $X^4$  означает атом углерода,  $R^4$  означает атом водорода, атом галогена или алкил,

если  $X^4$  означает атом азота,  $R^4$  не существует,

оба  $X^1$  и  $X^4$  одновременно не означают атомы азота,

L означает связь, алкилен, алкенилен, алкинилен или группу, описываемую с помощью L-1, L-2, L-3 или L-4:

[Химическая формула 2]



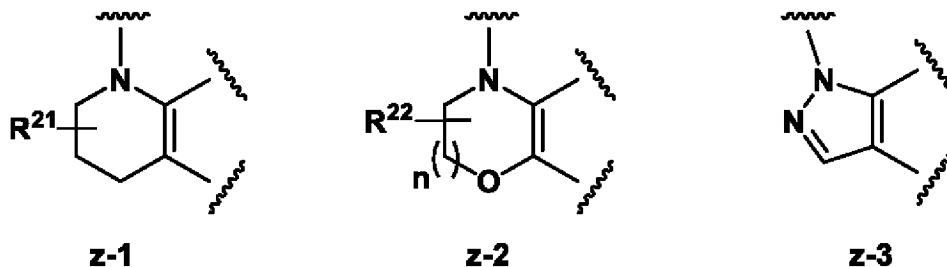
где связь с левой стороны каждой группы присоединена к A в формуле [1], связь с правой стороны каждой группы присоединена к кольцу B в формуле [1],  $R^{11}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  все означают атом водорода или алкил,  $R^{12}$  означает атом водорода, алкил, моногалогеналкил,



дигалогеналкил или тригалогеналкил,  $R^{13}$  означает атом водорода или алкил, Y означает O, S или  $-NR^{15}$  ( $R^{15}$  означает атом водорода или алкил) и m равно 0, 1 или 2,

$R^1$  и  $R^{15}$  (если L означает L-2 и Y означает  $-NR^{15}$ ) объединены с соседними атомами с образованием группы, описывающейся с помощью z-1, z-2 или z-3:

[Химическая формула 3]



где  $R^{21}$  означает атом водорода, оксогруппу ( $=O$ ) или алкоксииминогруппу ( $=N-O-R^{23}$ ), n равно 1 или 2 и  $R^{22}$  означает атом водорода или алкил,

A означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, неароматическую карбоциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу, ароматическую гетероциклическую группу или 1,3-диокса-2-ил,

неароматическая гетероциклическая группа для A необязательно замещена одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из следующих (1) - (7):

- (1) аминогруппа ( $-NH_2$ ),
- (2) алкил,
- (3) аминоалкил,
- (4) алкил, замещенный аминогруппой и гидроксигруппой,
- (5) галоген,
- (6) алкилкарбонил и
- (7) алкоксикарбонил,

неароматическая карбоциклическая группа для A необязательно замещена 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из следующих (1) - (15):

- (1) аминогруппа,
- (2) алкил,
- (3) алкиламиногруппа, замещенная неароматической карбоциклической группой,
- (4) тригалогенаминогруппа,
- (5) гидроксилалкил,
- (6) аминоалкил,
- (7) гидроксигруппа,
- (8) моноалкиламиногруппа,
- (9) гидроксилалкиламиногруппа,
- (10) алкоксикарбонил,
- (11) карбоксил,
- (12) карбамоил,

(13) ацетамид (Me-C(=O)-NH-),

(14) пиперазинил и

(15) алкиламиногруппа,

ароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена одной группой, выбранной из группы, состоящей из следующих (1) - (4):

(1) аминоалкил,

(2) аминоалкоксигруппа,

(3) алкоксигруппа, замещенная пиперидинилом и

(4) алкоксикарбониламиноалкил,

ароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена пиперазинильной группой, и

А и L выбраны из любого из следующих случаев (a) - (h):

(a) если L означает связь,

А означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу,

(b) если L означает алкилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу,

(c) если L означает алкенилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу,

(d) если L означает алкинилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу,

(e) если L означает L-1,

А означает неароматическую гетероциклическую группу, неароматическую карбоциклическую группу или ароматическую карбоциклическую группу,

(f) если L означает L-2,

А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу,

(g) если L означает L-3,

А означает неароматическую гетероциклическую группу и

(h) если L означает L-4,

А означает неароматическую гетероциклическую группу,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

(Параграф 2) 1,3,4-Оксадиазолон по параграфу 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где X<sup>1</sup> означает атом углерода и X<sup>2</sup> означает атом углерода.

(Параграф 3) 1,3,4-Оксадиазолон по параграфу 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где L означает связь, алкилен, алкенилен, алкинилен, L-1 или L-2.

(Параграф 4) 1,3,4-Оксадиазолон по любому из параграфов 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где А означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, неароматическую карбоциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу.

(Параграф 5) 1,3,4-Оксадиазолон по любому из параграфов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где L означает связь, L-1 или L-2.

(Параграф 6) 1,3,4-Оксадиазолон по любому из параграфов 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где А и L означают любую из следующих групп (aa), (ee) и (ff):

(aa) если L означает связь, А означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу,

(ee) если L означает L-1, А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу или

(ff) если L означает L-2, А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу.

(Параграф 7) 1,3,4-Оксадиазолон по любому из параграфов 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где L означает L-2 и А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу.

(Параграф 8) 1,3,4-Оксадиазолон по параграфу 7 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где L означает L-2, m равно 0, Y означает  $-NR^{15}$ - и А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу.

(Параграф 9) 1,3,4-Оксадиазолон по любому из параграфов 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где

неароматическая гетероциклическая группа для А означает пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, азепанил, азоканил, 1,3-диоксанил, тетрагидрофуранил, 6-азаспиро[2.5]октанил, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундеканил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил, 7-азаспиро[3.5]нонанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил или 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил,

неароматическая карбоциклическая группа для А означает циклогексанил, циклопентил, циклобутенил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[1.1.1]пентанил, кубан-1-ил, или 2-азаспиро[3.3]гептанил,

ароматическая карбоциклическая группа для А означает фенил и

ароматическая карбоциклическая группа для А означает пиридил.

(Параграф 10) 1,3,4-Оксадиазолон по параграфу 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где

X<sup>1</sup> означает атом углерода,

R<sup>1</sup> означает атом галогена, дигалогеналкил, тригалогеналкил, дигалогеналкил или тригалогеналкоксигруппу,

R<sup>2</sup> означает атом галогена или тригалогеналкил,

R<sup>3</sup> означает атом водорода,

X<sup>4</sup> означает атом углерода,

R<sup>4</sup> означает атом водорода,

L означает L-2,

m равно 0,

Y означает NR<sup>15</sup>,

R<sup>15</sup> означает атом водорода,

R<sup>12</sup> означает атом водорода или алкил и

A означает пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, азепанил, азоканил, 1,3-диоксанил, тетрагидрофуранил, 6-азаспиро[2.5]октанил, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундеканил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил, 7-азаспиро[3.5]нонанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил или 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил.

(Параграф 11) 1,3,4-Оксадиазолон по любому из параграфов 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где 1,3,4-оксадиазолон представляет собой любое из следующих соединений (1) - (254):

(1) 5-{3-[(4-аминобутил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(2) 5-{3-[(3-аминопропил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(3) 5-{3-[(5-аминопентил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(4) 5-{3-[(6-аминогексил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(5) 5-{3-[(6-аминогексан-2-ил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(6) 5-{3-[4-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-хлорфенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(7) трет-бутил-4-[2-хлор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат,

(8) 5-[4-хлор-3-(пиперазин-1-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(9) 5-[3-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(10) 5-{3-[4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(11) 5-{3-[3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(12) 5-{4-[4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил]-1H-индазол-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (13) 5-{3-[4-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (14) 5-{3-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (15) 5-[3-(3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (16) 5-[3-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (17) трет-бутил-{[2'-хлор-5'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)[1,1'-бифенил]-3-ил]метил}карбамат,
- (18) 5-[3'-(аминометил)-6-хлор[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (19) трет-бутил-{[5'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}карбамат,
- (20) 5-[4'-(аминометил)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (21) 5-[3'-(аминометил)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (22) 5-[4'-(2-аминоэтил)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (23) 5-{4'-[(пиперидин-4-ил)метокси]-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (24) 5-[4'-{[(2S)-1-аминопропан-2-ил]окси}-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (25) 5-{3-[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (26) 5-{3-[2-(пиперидин-4-ил)этил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (27) 5-[3-{2-[(1r,4s)-4-аминоциклогексил]этил}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (28) 5-[3-{2-[(2r,5r)-5-амино-1,3-диоксан-2-ил]этил}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (29) 5-{3-[(пиперидин-4-ил)этинил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (30) 5-{3-[(E)-2-(пиперидин-4-ил)этенил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (31) 5-{4-хлор-3-[(пиперидин-4-ил)амино]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (32) 5-(3-{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]амино}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (33) 5-(3-{[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]амино}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (34) 5-[3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (35) 5-(3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}амино}-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (36) 5-[3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}амино}-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (37) 5-[3-{{(1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (38) 5-[3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}амино}-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (39) 5-[3-{{(1r,4r)-4-(1-аминоэтил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (40) 5-(3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}амино}-4-хлор-5-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (41) 5-{3-[4-(аминометил)анилино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (42) 5-{3-[(6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (43) 5-{3-[(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (44) 5-[3-{{(1r,4r)-4-(2-аминоэтил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (45) 5-[3-{{(1S)-7-азаспиро[3.5]нонан-1-ил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (46) 5-[3-{{(1R)-7-азаспиро[3.5]нонан-1-ил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (47) 5-(4-хлор-3-{{(пиперидин-4-ил)метил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (48) 5-[3-{{(пиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (49) 5-[4-хлор-3-({(3R)-пирролидин-3-ил}метил)амино]фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (50) 5-(4-бром-3-{{(пиперидин-4-ил)метил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (51) 5-[3-{{метил[(пиперидин-4-ил)метил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (52) 5-[3-{{[1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (53) 5-[3-({(3S)-пиперидин-3-ил}метил)амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (54) 5-[3-({[(3R)-пиперидин-3-ил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (55) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (56) 5-[3-{{[1-(пиперидин-4-ил)пропил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (57) 5-[3-{{[(4-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (58) 5-[3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (59) 5-[3-{{[(1R)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (60) 5-[3-{{[2-(пиперидин-3-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (61) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (62) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (63) 5-[3-({[1-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этил]амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (64) 5-[3-{{[2-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (65) 5-[3-{{[2-(пиперазин-1-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (66) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (67) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (68) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-бромфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (69) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (70) 5-[3-{{[2-(4-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (71) 5-[2-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)[1,1'-бифенил]-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (72) 5-[3-{{[2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (73) 5-[3-{{[2-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (74) 5-[3-({[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (75) 5-[3-фтор-5-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (76) 5-(4-хлор-3-фтор-5-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (77) 5-(4-хлор-3-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (78) 5-(4-бром-3-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (79) 5-(3,4-дихлор-5-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (80) 5-(4-фтор-3-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (81) 5-[3-({[1-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (82) 5-(4-метокси-3-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (83) 5-(4-бром-3-фтор-5-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (84) 5-(4-хлор-3-метил-5-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (85) 4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}бензонитрил,
- (86) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-хлор-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (87) 5-(4,5-дихлор-2-фтор-3-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (88) 5-(4-хлор-2,5-дифтор-3-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (89) 5-(3,4-дифтор-5-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (90) 5-[4-(дифторметил)-3-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (91) 5-(4-хлор-3-нитро-5-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (92) 5-(3-амино-4-хлор-5-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (93) 5-(4,5-дихлор-2-метил-3-({[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,



- (94) 5-(4-хлор-2-метил-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (95) 5-(4-хлор-2-фтор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (96) 5-(2,4-дихлор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (97) 5-(3-бром-4-хлор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (98) 5-(3-хлор-4-метил-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (99) 5-(3-фтор-4-метил-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (100) 5-(4-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-1H-индазол-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (101) 5-[4-хлор-3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-5-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (102) 5-(4-хлор-3-циклопропил-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (103) 5-(3-хлор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-[(пропан-2-ил)окси]фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (104) 5-(3-хлор-4-метокси-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (105) 5-(3-хлор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (106) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (107) 5-[3-(пентафтор-λ6-сульфанил)-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (108) 5-[3-{{(4-фторпиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (109) 5-[3-{{(3-фторпиперидин-3-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (110) 2-хлор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}бензонитрил,
- (111) 5-[3-({(1R)-1-[(1r,4R)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (112) 5-(2-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (113) 5-[3-{{(1R)-2,2-дифтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (114) 5-[6-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (115) 5-[3-{{(1R,4R)-4-(метилпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (116) 5-(4-{{(4-фторпиперидин-4-ил)метил}амино})-1H-индазол-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (117) 5-[3-{{2-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (118) трет-бутил-(1R,4R)-4-{{5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино}метил}циклогексан-1-карбоксилат,
- (119) (1R,4R)-4-{{5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино}метил}циклогексан-1-карбоновая кислота,
- (120) 5-[3-{{(1R,4R)-4-(гидроксиметил)циклогексил}метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (121) (1R,4R)-4-{{5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино}метил}циклогексан-1-карбоксамид,
- (122) 5-[3-{{(4-этилпиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (123) 5-(4-хлор-3-фтор-5-{{(4-фторпиперидин-4-ил)метил}амино})фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (124) 5-{{4-бром-1-((пиперидин-4-ил)метил)-1H-индазол-6-ил}}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (125) 5-[3-{{(1S)-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (126) 5-[3-{{(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил}метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (127) 5-[3-{{(3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил}метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (128) 5-[4-(метансульфонил)-3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино})фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (129) 5-[3-фтор-5-{{(4-фторпиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (130) 5-{{3-{{(1R,4R)-4-аминоциклогексил}метил}(метил)амино}-4-(трифторметил)фенил}}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (131) 5-[3-{{(1R,4R)-4-(метиламино)циклогексил}метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (132) 5-[3-(метил{{(1R,4R)-4-(метиламино)циклогексил}метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (133) 5-[3-{{(3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (134) 5-[3-({1-[(3S)-пирролидин-3-ил]пропан-2-ил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (135) 5-[3-({[(1R,3s,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (136) 5-[3-({1-[(3R)-пирролидин-3-ил]пропан-2-ил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (137) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (138) 5-[3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)пропил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (139) 5-(4-хлор-3-фтор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)пропил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (140) 5-[3-{{(1R)-2,2-дифтор-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (141) 5-[3-{{(3R,4R)-3-метилпиперидин-4-ил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (142) 5-[3-{{(1S)-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (143) 5-[3-{{(2-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (144) 5-[3-{{(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (145) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (146) 5-[4-(трифторметил)-3-{{(1R)-2,2,2-трифтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (147) 5-[4-(трифторметил)-3-{{(1S)-2,2,2-трифтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (148) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (149) 5-[3-{{(1S)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (150) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (151) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (152) 5-[3-{{(1R)-2-фтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (153) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (154) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-бромфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (155) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (156) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (157) 5-[3-{{(1S)-1-(азепан-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (158) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (159) 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (160) 5-[3-фтор-5-{{(1R)-2-фтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (161) 5-[3-{{2-[(2r,5r)-5-амино-1,3-диоксан-2-ил]циклопропил}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (162) 5-[3-{{(1S)-1-(азокан-5-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (163) 5-[3-{{(1R)-2,2-дифтор-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил}амино}-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (164) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (165) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (166) 5-[3-({[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (167) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-метоксифенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (168) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (169) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-хлор-2,5-дифторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (170) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (171) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-бром-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (172) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (173) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-этокси-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (174) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-4,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (175) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-5-фтор-4-[(пропан-2-ил)окси]фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (176) 5-[3-((1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил)метил]амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (177) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-4-хлор-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (178) 5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил)амино)-4-хлор-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (179) 5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил)амино)-4,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (180) 5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (181) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]пропил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (182) 5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил)амино)-5-бром-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (183) 5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил)амино)-4-хлор-5-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (184) N-[(1S,3R)-2,2-диметил-3-[[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]метил]циклобутил]ацетамид
- (185) 5-[3-((1S)-1-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этил)амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (186) 5-[3-((1S)-1-[(2S,3R)-4-аминокубан-1-ил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (187) 5-[3-((1S)-1-(4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)этил)амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (188) 5-[3-((S)-1-[(2S, 5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (189) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-(метиламино)циклогексил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (190) 5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(1r,4S)-4-(метиламино)циклогексил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (191) 5-[3-((1S)-1-[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (192) 5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-(метиламино)циклобутил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (193) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-(этиламино)циклогексил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (194) 5-[3-((1S)-1-[(1S,3R)-3-аминоциклогексил]этил)амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (195) 5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-(этиламино)циклобутил]этил)амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (196) 5-[3-[[1(1S)-1-[(1s,3R)-3-[[циклопропилметил)амино]циклобутил]этил]амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (197) 5-[3-[[1(1S)-1-[(1r,4S)-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]циклогексил]этил]амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (198) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]пропил)амино]-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (199) 5-[3-((1S)-1-[(1S,3R)-3-аминоциклопентил]этил)амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (200) 5-[3-((1S)-1-[(1R,3S)-3-аминоциклопентил]этил)амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (201) 5-[3-[[1(1S)-1-[(1r,4S)-4-[(2-гидроксиэтил)амино]циклогексил]этил]амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (202) 5-[3-фтор-5-[[1(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино]-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (203) 5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(1s,3R)-3-(метиламино)циклобутил]этил)амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (204) 5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(1r,4S)-4-(метиламино)циклогексил]этил)амино]-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (205) 5-(4-хлор-3-[[метил(пиперидин-4-ил)амино]метил]фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (206) 5-[3-фтор-5-[[1(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил]амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (207) 5-[3-фтор-5-[[1(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил]амино]-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (208) 5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(1s,3R)-3-(метиламино)циклобутил]этил)амино]-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (209) 5-[3-[[1(1S)-2-фтор-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил]амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (210) 5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (211) 5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3R,4R)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (212) 5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-[[1(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино]фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (213) 5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-{{(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (214) 5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (215) 5-(3-{{(1-ацетилпиперидин-4-ил)(метил)амино}метил}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (216) 5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-{{(1S)-1-[(2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (217) 5-[3-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (218) 5-[3-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (219) 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (220) 5-[4-(дифторметокси)-3-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (221) 5-[4-хлор-3-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (222) 5-[4-хлор-3-фтор-5-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (223) 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (224) 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (225) 5-[3-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-этилпиперидин-4-ил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (226) 5-[3-{{(1S)-1-[(3R,4R)-3-этилпиперидин-4-ил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (227) 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (228) 5-[3-фтор-4-метил-5-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (229) 5-[3-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-этилпиперидин-4-ил]этил}амино)-5-фтор-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (230) 5-[3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-циклопропил-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (231) 5-[3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-этил-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (232) 5-[3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (233) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино]-5-фтор-4-(пропан-2-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (234) 5-[3-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)метил]сульфанил]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (235) 5-{4-бром-3-[(пиперидин-4-ил)метокси]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (236) 5-{4-бром-3-[1-(пиперидин-4-ил)этокси]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (237) 5-(3-{1-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этокси}-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (238) 5-(3-{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метокси}-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (239) 5-{3-[1-(пиперидин-4-ил)этокси]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (240) 5-[3-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метокси]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (241) 5-(3-{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метокси}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (242) 5-(4-хлор-3-{[(1s,3s)-3-(пиперазин-1-ил)циклобутил]метокси}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (243) 5-(3-{[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]метокси}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (244) 5-(1-{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (245) 5-фтор-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}-7-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-он,
- (246) 5-[(4E)-5-фтор-4-(метоксиимино)-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (247) 5-(4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (248) 5-{8-фтор-4-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (249) 5-(4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (250) 5-{(2R)-8-фтор-2-метил-4-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (251) 5-{(2S)-8-фтор-2-метил-4-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (252) 5-[(2S)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (253) 5-[(2R)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,



(254) 5-{9-фтор-5-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-7-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он.

(Параграф 12) Фармацевтическая композиция, содержащая 1,3,4-оксадиазолон по любому из параграфов 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента.

(Параграф 13) Ингибитор киназы Р1М, содержащий 1,3,4-оксадиазолон по любому из параграфов 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента.

(Параграф 14) Терапевтическое средство для рассеянного склероза, ревматоидного артрита, пищевой аллергии, астмы, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, воспалительной болезни кишечника, язвенного колита, атопического дерматита, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, хронического обструктивного заболевания легких, аллергического заболевания дыхательных путей, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, гиперэозинофильного синдрома, хориоамнионита, анкилозирующего спондилита, злокачественной миастении, псориаза, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака пищевода, рака яичников, рака матки, рака почки, рака печени, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака молочной железы, рака легких, рака головы и шеи, глиомы, остеосаркомы, рака мочевого пузыря, острого лимфолейкоза, острого миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, В-клеточной лимфомы множественной миеломы, Т-клеточной лимфомы, рака кожи, саркомы Капоши, ходжкинской лимфомы, миелолипролиферативной опухоли, аденокистозной карциномы, саркомы Юинга, Т-клеточного лейкоза взрослых, мезотелиомы, острого промиелоцитарного лейкоза, хориокарциномы, липосаркомы, нейробластомы, семиномы или лимфобластной лимфомы, инфекции вирусом Эпштейна-Барра, гемофагоцитарного синдрома, для которого известно, что в нем участвует вирус Эпштейна-Барра, гриппа, гепатита С, сальмонеллеза, герпесвирусной инфекции, вагинальной трихомонадной инфекции, гранулоцитарного эрлихиоза человека, апластической анемии, атеросклероза, легочной гипертензии, диабета, увеличенной предстательной железы или болезни Альцгеймера, в которых во всех участвует киназа Р1М, терапевтическое средство содержит 1,3,4-оксадиазолон по любому из параграфов 1-12 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента

#### ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] Соединение формулы [1] или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват оказывает ингибирующее воздействие на киназу Р1М и, таким образом, применимо в качестве терапевтического средства для заболеваний, в которых участвуют киназы Р1М (например, системная красная волчанка, волчаночный нефрит и т. п.)

#### РЕЖИМ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0014] Значение каждого термина при использовании в настоящем изобретении описано ниже. Если не указано иное, каждый термин обладает одним и тем же значением при использовании по отдельности или в комбинации с другими терминами.

[0015] "Атом галогена" означает атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода.

[0016] Примеры "алкила" включают линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры "алкил" включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, трет-пентил, 2-метилбутил, изопентил, неопентил, н-гексил, втор-гексил, 1-этилбутил, изогексил, неогексил, 1,1-диметилбутил, гексил, 2-этилбутил, 1,2,2-триметилпропил, 2,2-диметилбутил, н-гептил, изогептил, н-октил и изооктил.

[0017] "Алкенил" означает линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую одну или большее количество двойных связей в любых положениях и содержащую от 2 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода и еще более предпочтительно от 2 до 10 атомов углерода. Конкретные примеры "алкенила" включают винил, аллил, пропенил, изопропинил, бутенил, изобутенил, пренил, бутадиенил, пентенил, изопентенил, пентадиенил, гексенил, изогексенил и гексадиенил.

[0018] Примеры алкильных фрагментов "моноалкиламиногруппы", "алкилсульфонила" и "алкилкарбонила" включают такой же "алкил", как описанный выше.

[0019] "Аминогруппа" означает  $\text{-NH}_2$ .

[0020] "Моноалкиламиногруппа" означает группу, в которой 1 атом водорода, связанный с атомом азота аминогруппы, заменен указанным выше "алкилом". Конкретные примеры "моноалкиламиногруппы" включают метиламиногруппу, этиламиногруппу и изопропиламиногруппу.

[0021] "Гидроксиалкил" означает группу, в которой атом водорода, связанный с атомом углерода указанного выше "алкила", заменен гидроксигруппой. Конкретные примеры "гидроксиалкила" включают гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксипропил и 2-гидроксипропил.

[0022] "Аминоалкил" означает группу, в которой атом водорода, связанный с атомом углерода указанного выше "алкила", заменен аминогруппой. Конкретные примеры "аминоалкила" включают аминметил, 1-аминоэтил, 2-аминоэтил, 1-аминопропил, 2-аминопропил и 3-аминопропил.

[0023] "Алкиламиногруппа, замещенная неароматической карбоциклической группой" означает группу, в которой атом водорода, связанный с атомом углерода алкила алкиламиногруппы заменен неароматической карбоциклической группой, описанной ниже. Примеры "алкиламиногруппы, замещенной неароматической карбоциклической группой" включают метиламиногруппу, замещенную циклопропилом.

[0024] "Гидроксиалкиламиногруппа" означает группу, в которой атом водорода, связанный с атомом азота аминогруппы, заменен указанным выше "гидроксиалкилом".

[0025] "Алкилкарбонил" означает группу, в которой указанный выше "алкил" связан с карбонильной группой. Примеры "алкилкарбонила" включают метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, изопропилкарбонил, трет-бутилкарбонил, изобутилкарбонил, втор-бутилкарбонил, пентилкарбонил, изопентилкарбонил и гексилкарбонил.

[0026] "Моногалогеналкил" означает группу, в которой 1 атом водорода указанного выше "алкила", заменен указанным выше "галогеном". Конкретные примеры "моногалогеналкила" включают фторметил, хлорметил и фторэтил.

[0027] "Дигалогеналкил" означает группу, в которой 2 атома водорода указанного выше "алкила" заменены указанными выше "галогенами". Конкретные примеры "дигалогеналкила" включают дифторметил, дихлорметил и дифторэтил.

[0028] "Тригалогеналкил" означает группу, в которой 3 атома водорода указанного выше "алкила" заменены указанными выше "галогенами". Конкретные примеры "тригалогеналкила" включают трифторметил, трихлорметил, и трифторэтил.

[0029] "Тригалогенаминогруппа" означает группу, в которой 1 атом водорода, связанный с атомом азота аминогруппы, заменен указанным выше "тригалогеналкилом". Конкретные примеры "тригалогенаминогруппы" включают трифторметиламиногруппу и трифторэтиламиногруппу.

[0030] "Алкоксигруппа" означает группу, в которой указанный выше "алкил" связан с атомом кислорода. Примеры "алкоксигруппы" включают линейную или разветвленную алкоксигруппу, содержащая от 1 до 8 атомов углерода и предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры "алкоксигруппы" включают метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, н-бутоксигруппу, изобутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, н-пентилоксигруппу, н-гексилоксигруппу, н-гептилоксигруппу и н-октилоксигруппу.

[0031] "Аминоалкоксигруппа" означает группу, в которой атом водорода, связанный с атомом углерода "алкоксигруппы", заменен аминогруппой. Конкретные примеры "аминоалкоксигруппы" включают аминметил, 1-аминоэтил, аминметоксигруппу, 2-аминоэтоксигруппу и 3-аминопропоксигруппу.

[0032] "Алкоксикарбонил" означает группу, в которой указанная выше "алкоксигруппа" связана с карбонильной группой. Примеры "алкоксикарбонила" включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, пентоксикарбонил, изопентоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

[0033] Примеры алкоксильных фрагментов "алкоксикарбонила", "алкоксикарбониламиногруппы", "алкоксикарбониламиноалкила" и "алкоксиаминогруппы" включают такую же "алкоксигруппу", как описанная выше.

[0034] Примеры "алкилена" включают алкилен, содержащий линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры "алкилена" включают метилен, этилен и пропилен.

[0035] Примеры "алкенилена" включают алкилен, содержащий линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры "алкенилена" включают винилен, пропенилен, бутенилен и пентенилен.

[0036] "Алкинилен" включает линейную двухвалентную углеводородную группу, содержащую одну или большее количество тройных связей в любых положениях и содержащую от 2 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода и более предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода. Эти группы могут содержать двойную связь в любом положении. Примеры "алкинилена" включают этинилен, пропинилен, бутинилен, пентинилен и гексинилен.

[0037] "Оксогруппа" означает кислород с двойной связью (=O).

[0038] "Иминогруппа" означает двухвалентную группу (=NH), полученную удалением 2 атомов водорода из аммиака (NH<sub>3</sub>).

[0039] "Алкоксииминогруппа" означает группу, в которой атом водорода указанной выше "иминогруппы" заменен указанной выше "алкоксигруппой". Конкретные примеры "алкоксииминогруппы" включают метоксииминогруппу, 2-этоксииминогруппу и 3-пропоксииминогруппу.

[0040] Примеры "карбоциклической группы" включают насыщенную углеводородную группу, которая является моноциклической - трициклической группой и содержит от 3 до 20 атомов углерода, и включают ароматические карбоциклические группы и неароматические карбоциклические группы.

[0041] Примеры "ароматической карбоциклической группы" включают ароматическую углеводородную группу, которая является моноциклической - трициклической группой и содержит от 6 до 14 атомов углерода. Конкретные примеры "ароматической карбоциклической группы" включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил, 9-антрил, 1-фенантрил, 2-фенантрил, 3-фенантрил, 4-фенантрил и 10-фенантрил. Из них фенил является предпочтительным.

[0042] Примеры "неароматической карбоциклической группы" включают циклическую неароматическую углеводородную группу, которая является моноциклической - трициклической группой. Конкретные примеры "неароматической карбоциклической группы" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

[0043] Указанная выше "неароматическая карбоциклическая группа" может представлять собой мостиковую углеводородную группу. Примеры мостиковой углеводородной группы включают

бицикло[2.2.1]гептанил (например, бицикло[2.2.1]гептан-1-ил, бицикло[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.1]гептан-7-ил),

бицикло[1.1.1]пентанил (например, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, бицикло[1.1.1]пентан-2-ил),

бицикло[4.1.0]гептанил (например, бицикло[4.1.0]гептан-1-ил, бицикло[4.1.0]гептан-2-ил, бицикло[4.1.0]гептан-3-ил, бицикло[4.1.0]гептан-7-ил),

бицикло[2.2.2]октанил (например, бицикло[2.2.2]октан-1-ил, бицикло[2.2.2]октан-2-ил),

бицикло[3.1.1]гептанил (например, бицикло[3.1.1]гептан-1-ил, бицикло[3.1.1]гептан-2-ил, бицикло[3.1.1]гептан-3-ил, бицикло[3.1.1]гептан-6-ил), или кубан-1-ил.

[0044] Указанная выше "неароматическая карбоциклическая группа" может представлять собой спироциклическую группу. Примеры спироциклической группы включают

спиро[3.3]гептанил (например, спиро[3.3]гептан-1-ил, спиро[3.3]гептан-2-ил), спиро[4.4]нонанил (например, спиро[4.4]нонан-1-ил, спиро[4.4]нонан-2-ил), спиро[5.5]ундеканил (например, спиро[5.5]ундекан-1-ил, спиро[5.5]ундекан-2-ил, спиро[5.5]ундекан-3-ил), или

спиро[2.5]октанил (например, спиро[2.5]октан-1-ил, спиро[2.5]октан-4-ил, спиро[2.5]октан-5-ил, спиро[2.5]октан-6-ил).

[0045] Примеры "ароматической гетероциклической группы" включают ароматическое кольцо, которое является моноциклическим - трициклическим, содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом азота, атом кислорода и атом серы в качестве образующих его атомов, и содержит от 6 до 14 атомов углерода. Конкретные примеры "ароматической гетероциклической группы" включают

фурил (например, 2-фурил, 3-фурил),

тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил),

пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил),

имидазолил (например, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил),

пиразолил (например, 1-пиразолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил),

триазолил (например, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-4-ил),

тетразолил (например, 1-тетразолил, 2-тетразолил, 5-тетразолил),

оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил),

изоксазолил (например, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил),

оксадиазолил (например, 1,3,4-оксадиазол-2-ил),

тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил),

тиадиазолил (например, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил),

изотиазолил (например, 3-изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил),

пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил),

пиридазинил (например, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил),

пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил),

пиразинил (например, 2-пиразинил),

бензотиадиазолил (например, 1,2,3-бензотиадиазол-4-ил, 1,2,3-бензотиадиазол-5-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-4-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-5-ил),

бензотиазолил (например, бензотиазол-2-ил, бензотиазол-4-ил, бензотиазол-5-ил, бензотиазол-6-ил, бензотиазол-7-ил),

индолил (например, индол-3-ил, индол-4-ил, индол-5-ил, индол-6-ил, индол-7-ил),

бензотиафенил (например, 1-бензотиафен-2-ил, 1-бензотиафен-3-ил, 1-бензотиафен-4-ил, 1-бензотиафен-5-ил, 1-бензотиафен-6-ил, 1-бензотиафен-7-ил),

1,1-диоксо-1-бензотиафенил (например, 1,1-диоксо-1-бензотиафен-2-ил, 1,1-диоксо-1-бензотиафен-3-ил, 1,1-диоксо-1-бензотиафен-4-ил, 1,1-диоксо-1-бензотиафен-5-ил, 1,1-диоксо-1-бензотиафен-6-ил, 1,1-диоксо-1-бензотиафен-7-ил),

хинолил (хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, хинолин-4-ил, хинолин-5-ил, хинолин-6-ил, хинолин-7-ил, хинолин-8-ил), или

1,3-бензоксазол-2-ил.

[0046] Примеры "неароматической гетероциклической группы" включают моноциклическую или полициклическую неароматическую циклическую группу, содержащую один или большее количество одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: атом азота, атом кислорода и атом серы в ее кольце. Конкретные примеры "неароматической гетероциклической группы" включают

оксетанил (например, 2-оксетанил, 3-оксетанил),

азетидинил (например, 2-азетидинил, 3-азетидинил),

тетрагидропиранил (например, 2-тетрагидропиранил, 3-тетрагидропиранил, 4-тетрагидропиранил),

1,4-диоксанил (например, 1,4-диоксан-2-ил),

1,3-диоксанил (например, 1,3-диоксан-2-ил, 1,3-диоксан-4-ил, 1,3-диоксан-5-ил),

пирролидинил (например, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил),

пиперидинил (например, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил),

пиперазинил (например, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил, 3-пиперазинил),

азепанил (например, 1-азепанил, 2-азепанил, 3-азепанил, 4-азепанил),

азоканил (например, 1-азоканил, 2-азоканил, 3-азоканил, 4-азоканил, 5-азоканил),

гомопиперидинил (например, 2-гомопиперидинил, 3-гомопиперидинил, 4-гомопиперидинил),

морфолинил (например, 2-морфолинил, 3-морфолинил, 4-морфолинил),

тиоморфолинил (например, 2-тиоморфолинил, 3-тиоморфолинил, 4-тиоморфолинил), или

тетрагидрофурил (2-тетрагидрофурил, 3-тетрагидрофурил).

[0047] Указанная выше "неароматическая гетероциклическая группа" может представлять собой мостиковую циклическую группу. Примеры мостиковой циклической группы включают

3-азабицикло[3.2.1]октанил (например, 3-азабицикло[3.2.1]октан-1-ил, 3-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил, 3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил, 3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил, 3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил),

хинуклидинил (например, хинуклидин-2-ил, хинуклидин-3-ил, хинуклидин-4-ил),  
или

6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил (например, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-2-ил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-7-ил).

[0048] Указанная выше "неароматическая гетероциклическая группа" может представлять собой спироциклическую группу. Примеры спироциклической группы включают

6-азаспиро[2.5]октан-1-ил (например, 6-азаспиро[2.5]октан-1-ил, 6-азаспиро[2.5]октан-4-ил, 6-азаспиро[2.5]октан-5-ил),

3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-1-ил (например, 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-1-ил, 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил, 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил),

2,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-ил (например, 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-ил, 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-5-ил, 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил, 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)

7-азаспиро[3.5]нонанил (7-азаспиро[3.5]нонан-1-ил, 7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил, 7-азаспиро[3.5]нонан-5-ил, 7-азаспиро[3.5]нонан-6-ил), или

2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил (2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-1-ил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-ил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-7-ил).

[0049] Ниже в настоящем изобретении описан каждый символ в формуле [1].

[0050]  $X^1$  в формуле [1] означает атом углерода или атом азота. Атом углерода является предпочтительным.

[0051] Если  $X^1$  означает атом углерода,  $R^1$  означает атом водорода, атом галогена, алкил, алкенил, неароматическую карбоциклическую группу, дигалогеналкил, тригалогеналкил, алкоксигруппу, дигалогеналкоксигруппу, тригалогеналкоксигруппу, алкилсульфонил, цианогруппу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу. Атом галогена, алкил, дигалогеналкил, тригалогеналкил, алкоксигруппа, дигалогеналкоксигруппа, алкилсульфонил, цианогруппа и тригалогеналкоксигруппа являются предпочтительными, атом галогена, тригалогеналкил, дигалогеналкоксигруппа и тригалогеналкоксигруппа являются более предпочтительными и атом галогена, тригалогеналкил и тригалогеналкоксигруппа являются еще более предпочтительными.

[0052] В качестве "атома галогена" для  $R^1$  атом хлора, атом брома и атом фтора являются предпочтительными и атом хлора и атом фтора являются более предпочтительными.

[0053] В качестве "алкила" для  $R^1$  алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0054] В качестве "алкенила" для  $R^1$  алкенил, содержащий от 2 до 4 атомов углерода, является предпочтительным.

[0055] В качестве "неароматической карбоциклической группы" для  $R^1$  моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа, содержащая от 3 до 8 атомов углерода, является предпочтительной.

[0056] В качестве "дигалогеналкила" для  $R^1$  дигалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0057] В качестве "тригалогеналкила" для  $R^1$  тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0058] В качестве "алкоксигруппы" для  $R^1$  алкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительной.

[0059] В качестве "дигалогеналкоксигруппы" для  $R^1$  дигалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0060] В качестве "тригалогеналкоксигруппы" для  $R^1$  тригалогеналкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительной.

[0061] В качестве "алкилсульфонила" для  $R^1$  алкилсульфонил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0062] В качестве "ароматической карбоциклической группы" для  $R^1$  фенил является предпочтительным.

[0063] В качестве "ароматической гетероциклической группы" для  $R^1$  пиридил является предпочтительным.

[0064]  $R^2$  означает атом водорода, атом галогена, алкил, неароматическую карбоциклическую группу, тригалогеналкил, тригалогеналкоксигруппу, пентафторсульфанил ( $SF_5$ ), цианогруппу, аминогруппу или нитрогруппу. Атом водорода, атом галогена, алкил, тригалогеналкил, тригалогеналкоксигруппа, аминогруппа и нитрогруппа являются предпочтительными и атом водорода, атом галогена и тригалогеналкил являются более предпочтительным.

[0065] В качестве "атома галогена" для  $R^2$  атом хлора, атом брома и атом фтора являются предпочтительными.

[0066] В качестве "алкила" для  $R^2$  алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительной.

[0067] В качестве "неароматической карбоциклической группы" для  $R^2$  моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа, содержащая от 3 до 8 атомов углерода, является предпочтительной.

[0068] В качестве "тригалогеналкила" для  $R^2$  тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0069] В качестве "алкила" для  $R^3$  алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.



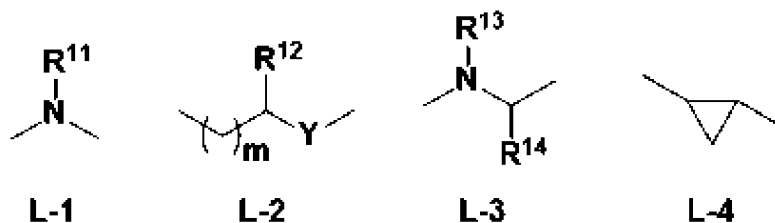
[0070]  $X^4$  означает атом углерода или атом азота.

[0071] Если  $X^4$  означает атом углерода,  $R^4$  означает атом водорода, атом галогена или алкил.

[0072] В качестве "алкила" для  $R^4$  алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0073] L означает связь, алкилен, алкенилен, алкинилен или группу, описываемую с помощью L-1, L-2, L-3 или L-4:

[Химическая формула 4]



где связь с левой стороны каждой группы присоединена к А в формуле [1], связь с правой стороны каждой группы присоединена к кольцу В в формуле [1],  $R^{11}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  все означают атом водорода или алкил,  $R^{12}$  означает атом водорода, алкил, моногалогеналкил, дигалогеналкил или тригалогеналкил и Y означает О, S или  $-NR^{15}$  ( $R^{15}$  означает атом водорода или алкил и m равно 0, 1 или 2).

[0074] В качестве "алкилена" для L линейный или разветвленный алкилен, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0075] В качестве "алкенилена" для L линейный или разветвленный алкенилен, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0076] В качестве "алкинилена" для L линейный или разветвленный алкинилен, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0077]  $R^{11}$  для L-1 означает атом водорода или алкил.

[0078] В качестве "алкила" для  $R^{11}$  алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0079]  $R^{12}$  для L-2 означает атом водорода, алкил, моногалогеналкил, дигалогеналкил или тригалогеналкил.

[0080] В качестве "алкила" для  $R^{12}$  алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0081] В качестве "моногалогеналкила" для  $R^{12}$  моногалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0082] В качестве "дигалогеналкила" для  $R^{12}$  дигалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0083] В качестве "тригалогеналкила" для  $R^{12}$  тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0084] m для L-2 равно 0, 1 или 2, 0 и 1 являются предпочтительными.

[0085] Y для L-2 означает О, S или  $-NR^{15}$  - и  $R^{15}$  означает атом водорода или алкил.

[0086]  $R^{13}$  для L-3 означает атом водорода или алкил.

[0087] R<sup>13</sup> означает атом водорода или алкил.

[0088] В качестве "алкила" для R<sup>13</sup> алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0089] В качестве "алкила" для R<sup>14</sup> алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0090] А означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, неароматическую карбоциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу, ароматическую гетероциклическую группу или 1,3-диокса-2-ил.

[0091] В качестве аминоалкиламиногруппы для А аминоалкиламиногруппа, содержащая от 1 до 8 атомов углерода, является предпочтительной.

[0092] В качестве неароматической гетероциклической группы для А пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, азоканил, 1,3-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 6-азаспиро[2.5]октанил, 3,9-диазаспиро[5.5]ундеканил, 2,7-диазаспиро[3.5]нонанил, 7-азаспиро[3.5]нонанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил и 2-азаспиро[3.3]гептанил являются предпочтительными.

[0093] В качестве неароматической карбоциклической группы для А циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[1.1.1]пентанил, кубан-1-ил и спиро[3.3]гептанил являются предпочтительными.

[0094] В качестве ароматической карбоциклической группы для А фенил является предпочтительным.

[0095] В качестве ароматической гетероциклической группы для А пиридил является предпочтительным.

[0096] Неароматическая гетероциклическая группа для А необязательно замещена одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из следующих (1) - (8):

- (1) аминогруппа,
- (2) алкил,
- (3) аминоалкил,
- (4) алкил, замещенный аминогруппой и гидроксигруппой,
- (5) галоген,
- (6) алкилкарбонил и
- (7) алкоксикарбонил.

[0097] В качестве заместителя, которым неароматическая гетероциклическая группа для А необязательно замещена, аминогруппа, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, аминоалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода и замещенный аминогруппой и гидроксигруппой, галоген и моноалкиламиногруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода являются предпочтительными.

[0098] В качестве "алкила", которым неароматическая гетероциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0099] В качестве алкильного фрагмента "аминоалкила", которым неароматическая гетероциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0100] В качестве алкильного фрагмента "алкила, замещенного аминогруппой и гидроксигруппой", которым неароматическая гетероциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0101] В качестве алкильного фрагмента "моноалкиламиногруппы", которой неароматическая гетероциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0102] В качестве алкильного фрагмента "алкилкарбонила", которым неароматическая гетероциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0103] В качестве алкоксильного фрагмента "алкоксикарбонила", которым неароматическая гетероциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0104] Неароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из следующих (1) - (15):

- (1) аминогруппа,
- (2) алкил,
- (3) алкиламиногруппа, замещенная неароматической карбоциклической группой,
- (4) тригалогенаминогруппа,
- (5) алкил, замещенный гидроксигруппой,
- (6) аминоалкил,
- (7) гидроксигруппа,
- (8) моноалкиламиногруппа,
- (9) гидроксиалкиламиногруппа,
- (10) алкоксикарбонил,
- (11) карбоксил,
- (12) карбамоил,
- (13) ацетамид (Me-C(=O)-NH-),
- (14) пиперазинил и
- (15) алкиламиногруппа.

[0105] В качестве заместителя, которым неароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, аминогруппа, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, аминоалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, гидроксигруппа и моноалкиламиногруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода являются предпочтительными.

[0106] В качестве "алкила", которым неароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0107] В качестве неароматической карбоциклической группы "алкила, замещенного неароматической карбоциклической группой", которым неароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа, содержащая от 3 до 8 атомов углерода, является предпочтительным.

[0108] В качестве алкила "тригалогенаминогруппы", которой неароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0109] В качестве алкила "алкила, замещенного гидроксигруппой", которым неароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0110] В качестве алкила "аминоалкило", которым неароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0111] В качестве алкила "моноалкиламиногруппы", которой неароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0112] В качестве алкила "гидроксиалкиламиногруппы", которой неароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0113] В качестве алкоксигруппы "алкоксикарбонила", которым неароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0114] Ароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена одной группой, выбранной из группы, состоящей из следующих (1) - (4):

- (1) аминоксил,
- (2) аминоксигруппа,
- (3) алкоксигруппа, замещенная пиперидинилом и
- (4) алкоксикарбониламиноксил.

[0115] В качестве алкила "алкила, замещенного аминоксигруппой", которым ароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0116] В качестве алкоксигруппы "алкоксигруппы, замещенной аминоксигруппой", которым ароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0117] В качестве алкоксигруппы "алкоксигруппы, замещенной пиперидинилом", которой ароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0118] В качестве алкоксигруппы "алкоксикарбониламиноалкила", которым ароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0119] В качестве алкила "алкоксикарбониламиноалкила", которым ароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.

[0120] А и L выбраны из любого из следующих случаев (a) - (h):

(a) если L означает связь,

А означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу,

(b) если L означает алкилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу,

(c) если L означает алкенилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу,

(d) если L означает алкинилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу,

(e) если L означает L-1,

А означает неароматическую гетероциклическую группу, неароматическую карбоциклическую группу или ароматическую карбоциклическую группу,

(f) если L означает L-2,

А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу,

(g) если L означает L-3,

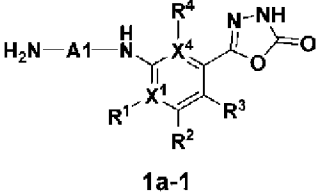
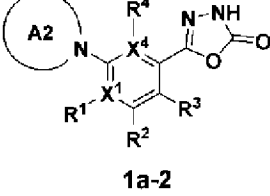
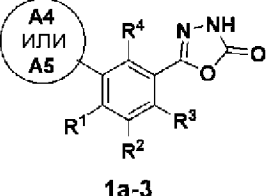
А означает неароматическую гетероциклическую группу и

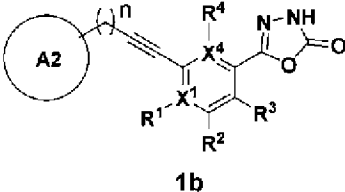
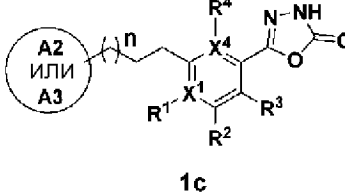
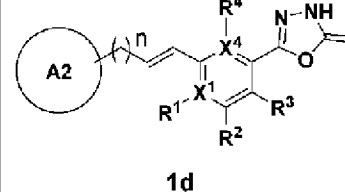
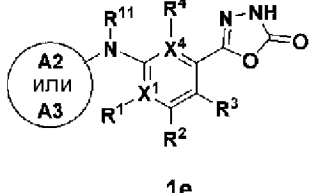
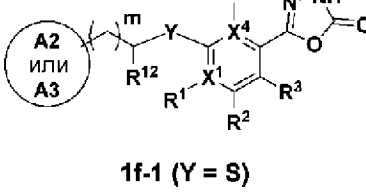
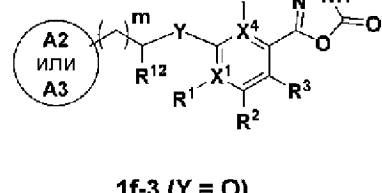
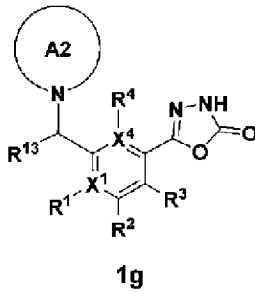
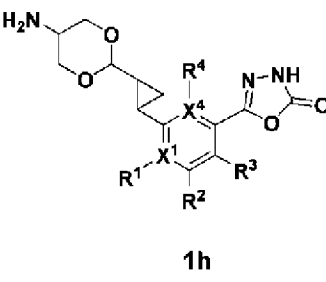
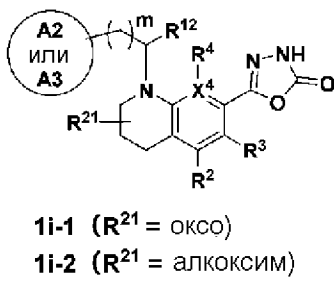
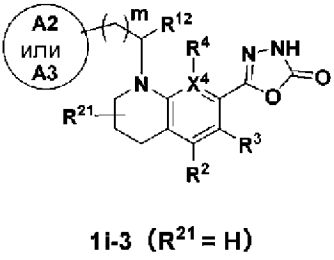
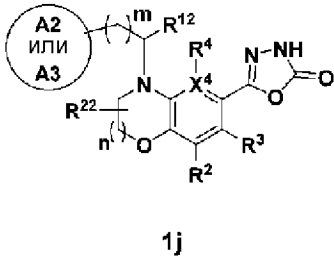
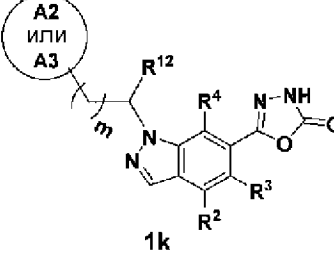
(h) если L означает L-4,

А означает 1,3-диокса-2-ил, замещенный аминогруппой.

[0121] Более предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают соединения, приведенные в таблице 1 ниже.

[0122] [Таблица 1]

Методика получения а-1	Методика получения а-2	Методика получения а-3
 <p style="text-align: center;"><b>1a-1</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1a-2</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1a-3</b></p>

Методика получения b	Методика получения c	Методика получения d
 <p style="text-align: center;"><b>1b</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1c</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1d</b></p>
Методика получения e	Методика получения f-1	Методика получения f-2
 <p style="text-align: center;"><b>1e</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1f-1 (Y = S)</b> <b>1f-2 (Y = NR<sup>15</sup>)</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1f-3 (Y = O)</b></p>
Методика получения g	Методика получения h	Методика получения i-1
 <p style="text-align: center;"><b>1g</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1h</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1i-1 (R<sup>21</sup> = оксо)</b> <b>1i-2 (R<sup>21</sup> = алкоксим)</b></p>
Методика получения i-2	Методика получения 1j	Методика получения 1k
 <p style="text-align: center;"><b>1i-3 (R<sup>21</sup> = H)</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1j</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>1k</b></p>

(в таблице, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>22</sup>, Y, m и n являются такими, как определено выше, A1 означает алкил и является таким, как определено для алкила "аминоалкиламиногруппы". A2 означает неароматическую гетероциклическую группу, A3 означает неароматическую карбоциклическую группу, A4 означает ароматическую гетероциклическую группу и A5 означает ароматическую карбоциклическую группу. "A2 или A3" означает неароматическую гетероциклическую группу или означает неароматическую карбоциклическую группу, "A4 или A5" означает ароматическую гетероциклическую группу или ароматическую карбоциклическую группу и "A2 или A3, или A5" означает неароматическую гетероциклическую группу, неароматическую карбоциклическую группу или ароматическую карбоциклическую группу.)

[0123] В соединении 1a-1 в качестве алкила аминоалкиламиногруппы для A1 алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным и аминопропиламиногруппа, аминобутиламиногруппа, аминопентиламиногруппа, аминогексиламиногруппа и аминогексан-2-иламиногруппа являются более предпочтительными. В качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным. В качестве  $R^2$  атом галогена, тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и тригалогеналкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, являются предпочтительными и тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является более предпочтительным. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$ , атом водорода является предпочтительным.

[0124] В соединении 1a-2 в качестве A2 неароматические гетероциклические группы являются предпочтительными и из них пиперидинил, пиперазинил, 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил и 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил являются предпочтительными. В качестве группы, которой неароматическая карбоциклическая группа для A2 необязательно замещена, аминогруппа, аминоалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, гидроксикалиламиногруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, и алкоксикарбонил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, являются предпочтительными. В качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, галоген и тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода являются предпочтительными. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. Кроме того,  $R^1$  и  $R^2$  могут объединяться с соседними атомами с образованием индазольного кольца и эти варианты осуществления также являются предпочтительными вариантами осуществления. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0125] В соединении 1a-3 в качестве ароматической карбоциклической группы для A5 фенил является предпочтительным и в качестве ароматической гетероциклической группы для A4 пиридил является предпочтительным. В качестве группы, которой ароматическая карбоциклическая группа для A4 необязательно замещена, аминоалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, аминоалкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода и замещенная пиперидинилом, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и алкоксикарбониламиноалкил, которым является алкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, являются предпочтительными и в качестве группы, которой ароматическая карбоциклическая группа для A5 необязательно замещена, пиперазинил является предпочтительным. В качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  галоген и тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, являются предпочтительными. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. В качестве

$R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0126] В соединении 1b в качестве неароматической гетероциклической группы для A2 пиперидинил является предпочтительным. В качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0127] В соединении 1c в качестве неароматической гетероциклической группы для A2 пиперидинил и 1,3-диоксанил являются предпочтительными и в качестве неароматической карбоциклической группы для A3 3- - 8-членная моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа является предпочтительной и циклогексил является более предпочтительным. В качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0128] В соединении 1d в качестве неароматической гетероциклической группы для A2 пиперидинил является предпочтительным. В качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0129] В соединении 1e в качестве неароматической гетероциклической группы для A2 пиперидинил, 6-азаспиро[2.5]октан-1-ил и 7-азаспиро[3.5]нонан-1-ил являются предпочтительными и в качестве неароматической карбоциклической группы для A3 3- - 8-членная моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа и спиро[3.3]гептанил являются предпочтительными и циклогексил и спиро[3.3]гептанил являются более предпочтительными. В качестве ароматической карбоциклической группы для A5 фенил является предпочтительным.

[0130] В соединении 1e в качестве группы, которой неароматическая гетероциклическая группа для A2 необязательно замещена, от 1 до 3 групп, выбранных из группы, состоящей из следующих: аминогруппа, аминоалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и гидроксигруппа, являются предпочтительными.

[0131] В соединении 1e в качестве группы, которой ароматическая карбоциклическая группа для A5 необязательно замещена, аминоалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным.



[0132] В соединении 1e в качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  галоген, тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и тригалогеналкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, являются предпочтительными. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0133] В соединении 1f-1 в качестве А3 3- - 8-членная моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа является предпочтительным. В качестве группы, которой 3- - 8-членная моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа необязательно замещена, аминогруппа является предпочтительной. В качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0134] В соединении 1f-2 в качестве неароматической гетероциклической группы для А2 пирролидинил, пиперидинил, 3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил, 7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, азепанил, азоканил и тетрагидропиранил являются предпочтительными, 3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, пирролидинил и пиперидинил являются более предпочтительными и пиперидинил является еще более предпочтительным. В качестве неароматической карбоциклической группы для А3 3- - 8-членная моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, кубан-1-ил и бицикло[2.2.1]гептан-1-ил являются предпочтительными и циклобутил и циклогексил является более предпочтительными.

[0135] В соединении 1f-2 в качестве группы, которой неароматическая гетероциклическая группа для А2 необязательно замещена, атом галогена и алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода являются предпочтительными.

[0136] В соединении 1f-2 в качестве группы, которой неароматическая карбоциклическая группа для А3 необязательно замещена, от 1 до 3 групп, выбранных из группы, состоящей из следующих: аминогруппа, аминоалкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, гидроксигруппа и алкил, являются предпочтительными.

[0137] В соединении 1f-2 в качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным. В качестве  $R^1$  атом галогена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, дигалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, дигалогеналкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, тригалогеналкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, и алкилсульфонил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода являются предпочтительными, атом галогена, дигалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, тригалогеналкил, содержащий от

1 до 6 атомов углерода, дигалогеналкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, и тригалогеналкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода являются более предпочтительными и атом галогена, тригалогеналкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, и тригалогеналкоксигруппа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода являются еще более предпочтительными. В качестве  $R^2$  атом водорода и атом галогена являются предпочтительными. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $m$  0 и 1 являются предпочтительными и 0 является более предпочтительным. В качестве  $R^{12}$ , атом водорода и алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода являются предпочтительными, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является более предпочтительным и алкил, содержащий от 1 до 3 атомов углерода, является еще более предпочтительным.

[0138] В соединении 1f-3 в качестве  $A_3$  3- - 8-членная моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа является предпочтительной. В качестве группы, которой 3- - 8-членная моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа обязательно замещена, аминогруппа является предпочтительной. В качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  тригалогеналкил является предпочтительным. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0139] В соединении 1f-3 в качестве неароматической гетероциклической группы для  $A_2$  пирролидинил, пиперидинил и пиперазинил являются предпочтительными и пиперидинил является более предпочтительным. В качестве неароматической карбоциклической группы для  $A_3$  3- - 8-членная моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа является предпочтительной. Циклобутил и циклогексил является более предпочтительным и циклогексил является еще более предпочтительным.

[0140] В соединении 1f-3 в качестве группы, которой неароматическая карбоциклическая группа для  $A_2$  обязательно замещена, аминогруппа и пиперазинил являются предпочтительными.

[0141] В соединении 1g в качестве неароматической гетероциклической группы для  $A_2$  пиперидинил является предпочтительным и в качестве группы, которой неароматическая карбоциклическая группа для  $A_2$  обязательно замещена, ацетил является предпочтительным. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $R^3$  атом галогена является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0142] В соединениях 1i-1 и 1i-2 в качестве неароматической гетероциклической группы для  $A_2$  пиперидинил является предпочтительным и в качестве группы, которой неароматическая карбоциклическая группа для  $A_2$  обязательно замещена, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, является предпочтительным. В качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  тригалогеналкил является

предпочтительным. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0143] В А соединения 1i-3 3- - 8-членная моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа является предпочтительной. В качестве группы, которой 3- - 8-членная моноциклическая неароматическая карбоциклическая группа необязательно замещена, аминогруппа является предпочтительной. В качестве  $X^1$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^1$  атом галогена является предпочтительным. В качестве  $R^2$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $R^3$  атом водорода является предпочтительным. В качестве  $X^4$  атом углерода является предпочтительным и в качестве  $R^4$  атом водорода является предпочтительным.

[0144] Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно получить из известного соединения или легко синтезируемого промежуточного продукта, например, по приведенной ниже методике, примерам, описанным ниже, или известной методике. При получении соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в случае, если исходное вещество содержит заместитель, который влияет на реакцию, реакцию обычно проводят после проводимой заранее защиты исходного вещества подходящей защитной группой. После проведения реакции защитную группу можно удалить по подходящей методике.

[0145] 1,3,4-Оксадиазолон, предлагаемый в настоящем изобретении, можно использовать для лекарственных препаратов без обработки, а также можно использовать в форме фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или сольвата соли по известной методике. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, и органических кислот, таких как уксусная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, винная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота и метансульфоновая кислота, соли со щелочным металлом, такими как литий, калий и натрий, соли со щелочноземельным металлом, такими как магний и кальций, и соли с органическим основанием, такие как соли аммония. Эти соли можно получить по методикам, хорошо известным в данной области техники.

[0146] Например, гидрохлорид 1,3,4-оксадиазолон, предлагаемого в настоящем изобретении, можно получить путем растворения 1,3,4-оксадиазолон, предлагаемого в настоящем изобретении, в растворе хлорида водорода в спирте, в растворе хлорида водорода в этилацетате, в растворе хлорида водорода в 1,4-диоксане, в растворе хлорида водорода в циклопентилметиловом эфире или в растворе хлорида водорода в диэтиловом эфире.

[0147] Некоторые из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, могут содержать асимметрический атом углерода и соответствующие стереоизомеры и их смеси все включены в настоящее изобретение. Стереоизомеры можно получить, например,

путем оптического разделения из рацемата по известной методике с использованием оптически активной кислоты (например, в инной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, 10-камфорсульфоновой кислоты и т. п.) с использованием ее основности или с использованием приготовленного заранее оптически активного соединения в качестве исходного вещества. Кроме того, стереоизомеры также можно получить путем оптического разделения с использованием хиральной колонки или путем асимметрического синтеза.

[0148] Формула [1], предлагаемая в настоящем изобретении, не ограничивается конкретным изомером, а включает все возможные изомеры и рацематы.

Методика получения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении

[0149] Соединение [1], предлагаемое в настоящем изобретении, и его соль можно получить из самого известного соединения или промежуточного продукта, который легко получить из известного соединения, по приведенной ниже методике, примерам, описанным ниже, или известной методике.

[0150] Если растворители, реагенты и исходные вещества, используемые на каждой стадии в следующих методиках получения, имеются в продаже, такие имеющиеся в продаже продукты можно использовать в том виде, в котором они получены. Кроме того, полученное соединение или исходное вещество, используемое на каждой стадии в следующей методике получения, может образовать соль и его по известной методике можно превратить в соль другого типа или свободную форму. Альтернативно, если полученное соединение или исходное вещество, используемое на каждой стадии в следующей методике получения, находится в свободной форме, его можно превратить в искомую соль по известной методике. Примеры таких солей включают сходные с солями, описанными выше для соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

[0151] При получении соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, если исходное вещество содержит заместитель, который может повлиять на реакцию, в эти заместители можно заранее ввести защитную группу по известной методике и искомое соединение можно получить путем проводимого при необходимости удаления защитной группы после проведения реакции. Для такого введения защитной группы и удаления защитной группы можно выбрать и, если это целесообразно, использовать, например, условия, описанные в Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006, или P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd edition, Thieme, 2005.

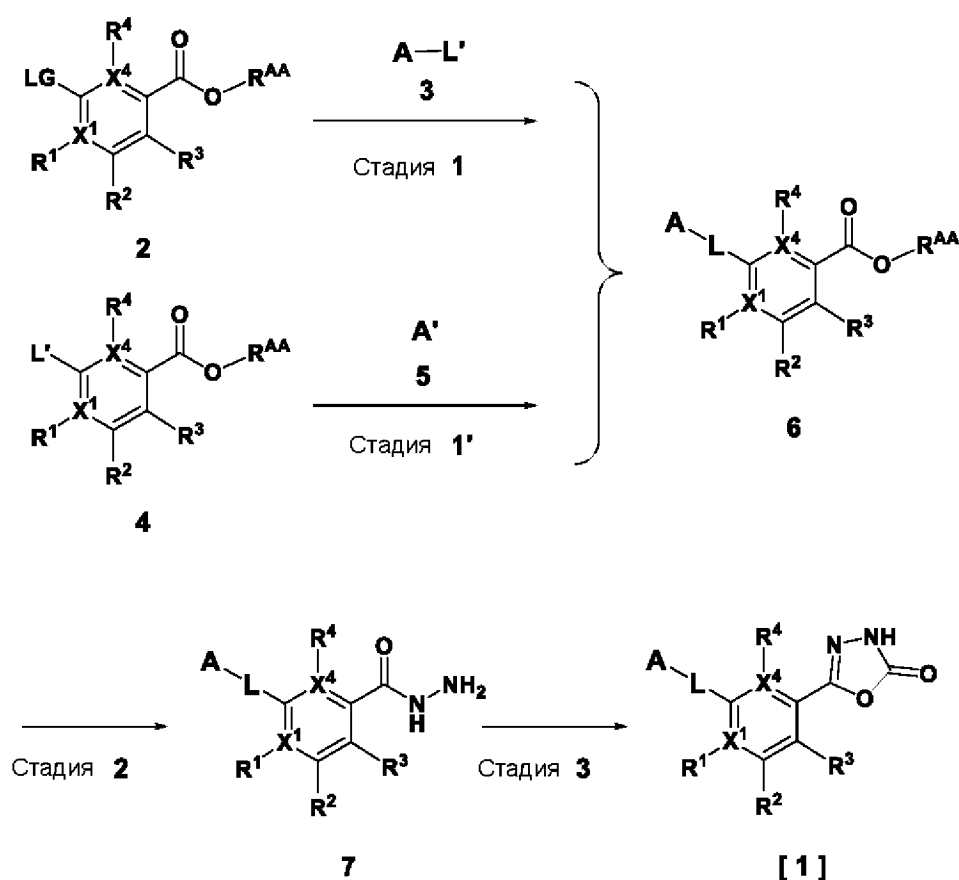
[0152] Соединение, полученное на каждой стадии следующих методик получения, можно выделить или очистить по обычной методике, такой как экстракция растворителем, концентрирование, дистилляция, сублимация, перекристаллизация, переосаждение, хроматография и т. п. Альтернативно, соединение также можно использовать на следующей стадии в виде реакционной смеси или неочищенного продукта.

[0153] Если не указано иное, реакцию на каждой стадии следующих методик получения проводят по известным методикам, например, таким как методики, описанные

в "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2nd Ed. by R. C. Larock, John Wiley & Sons, Inc., 1999; The Chemical Society of Japan, "Experimental Chemistry", 4th edition, Maruzen, 1992; L. Kuerti and B. Czako, "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis", translated by Kiyoshi Tomioka, Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., 2006; и G. S. Zweifel and M.H. Nantz, "Modern Organic Synthesis: An Introduction", translated by Tamejiro Hiyama, Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., 2009, или аналогичным методикам, описанным в примерах, так что эти методики модифицируют или объединяют в зависимости от ситуации.

[0154] Описание соединения [1], предлагаемого в настоящем изобретении, приведено ниже.

[Химическая формула 5]



где  $X^1$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, и L являются такими, как определено выше, A' или L' означают группу, которую превращают в A или L, соответственно, после реакции, LG означает отщепляющуюся группу, примеры LG включают галогены и трифторметансульфонат,  $R^{AA}$  означает алкил и примеры  $R^{AA}$  включают метил и этил.

[0155] Таким образом, соединение 6, которое является промежуточным продуктом для соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, получают по реакции между соединением 2 и соединением 3 (стадия 1) или соединением 4 и соединением 5 (стадия 1'). Затем сложноэфирный фрагмент соединения 6 превращают в гидразид 7 (стадия 2) и затем получают 1,3,4-оксадиазолон [1], который является искомым (стадия 3).

[0156] Точнее, соединение [1], предлагаемое в настоящем изобретении, обладает структурой в соответствии со следующими (a) - (h) в зависимости от комбинации А и L в формуле. Кроме того, в зависимости от типа L могут образоваться конденсированные кольца, описываемые с помощью z-1, z-2 и z-3, и эти соединения также включены.

[0157] (a) если L означает связь,

А означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу.

(b) если L означает алкилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу.

(c) если L означает алкенилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу.

(d) если L означает алкинилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу.

(e) если L означает L-1,

А означает неароматическую гетероциклическую группу, неароматическую карбоциклическую группу или ароматическую карбоциклическую группу.

(f) если L означает L-2,

А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу.

(g) если L означает L-3.

А означает неароматическую гетероциклическую группу.

(h) если L означает L-4,

А означает 1,3-диокса-2-ил, замещенный аминогруппой.

[0158] Точнее, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают соединения, приведенные выше в таблице 1.

[0159] Описаны методики получения соответствующих соединений, указанных выше в (a) - (h) и z-1, z-2 и z-3, но методика получения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, не ограничивается следующими примерами.

[0160] Следующие методики получения можно провести по методикам, описанным ниже.

Методика получения a-1: методика получения в случае, когда L означает связь и А означает аминоалкиламиногруппу (соединение 1a-1).

Методика получения a-2: методика получения в случае, когда L означает связь и А означает неароматическую гетероциклическую группу (соединение 1a-2).

Методика получения a-3: методика получения в случае, когда L означает связь и А означает ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу (соединение 1a-3).

Методика получения b: методика получения в случае, когда L означает алкилен и A означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу (соединение 1b).

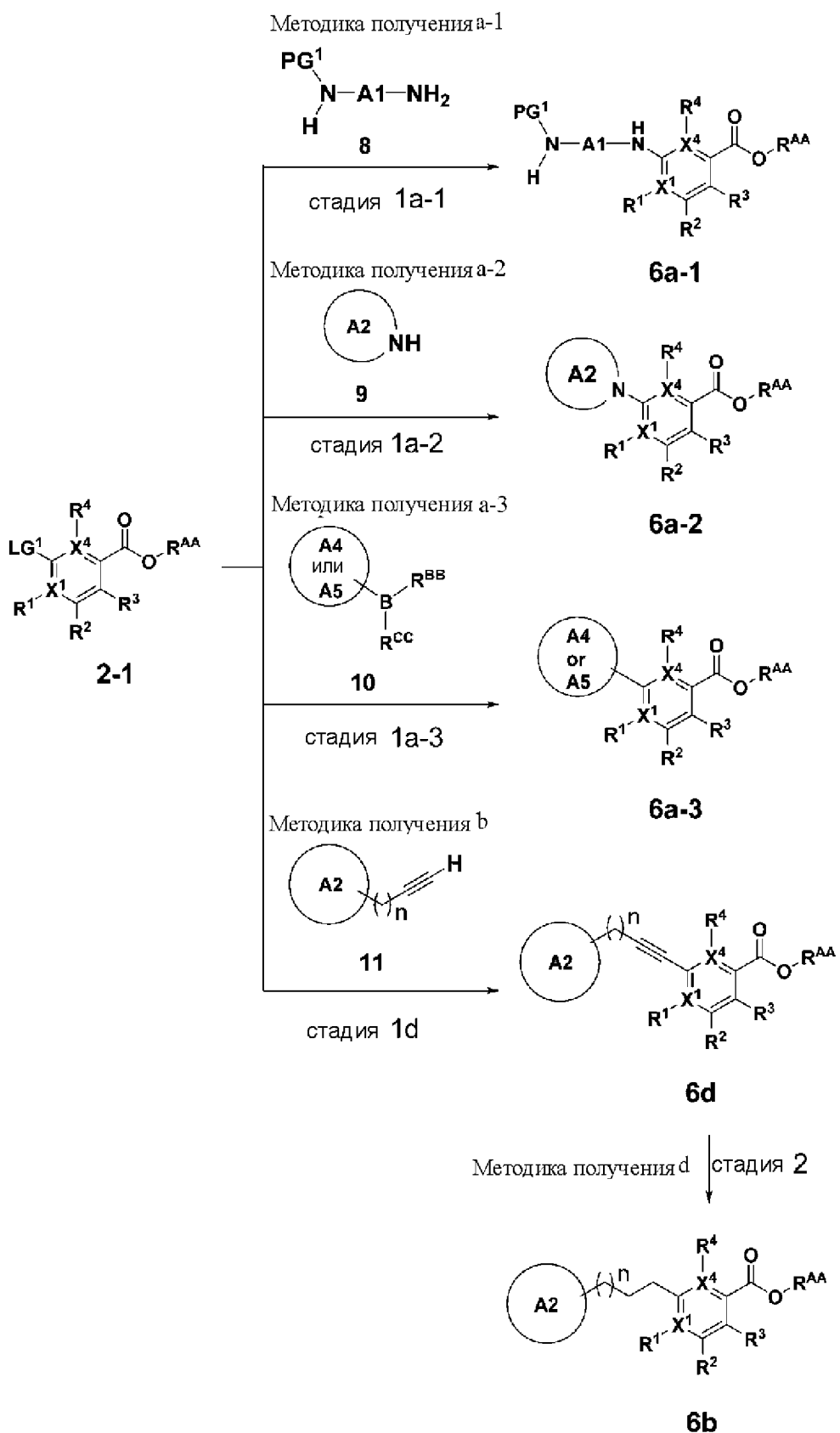
Методика получения c: методика получения в случае, когда L означает алкенилен и A означает неароматическую гетероциклическую группу (соединение 1c).

Методика получения d: методика получения в случае, когда L означает алкинилен и A означает неароматическую гетероциклическую группу (соединение 1d).

Методика получения e: методика получения в случае, когда L означает L-1 и A означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу (соединение 1e).

Методика получения f-1: методика получения в случае, когда L означает L-2, A означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу и Y означает S или  $-NR^{14}$  (соединение 1f-1 или 1f-2).

[0161] [Химическая формула б]

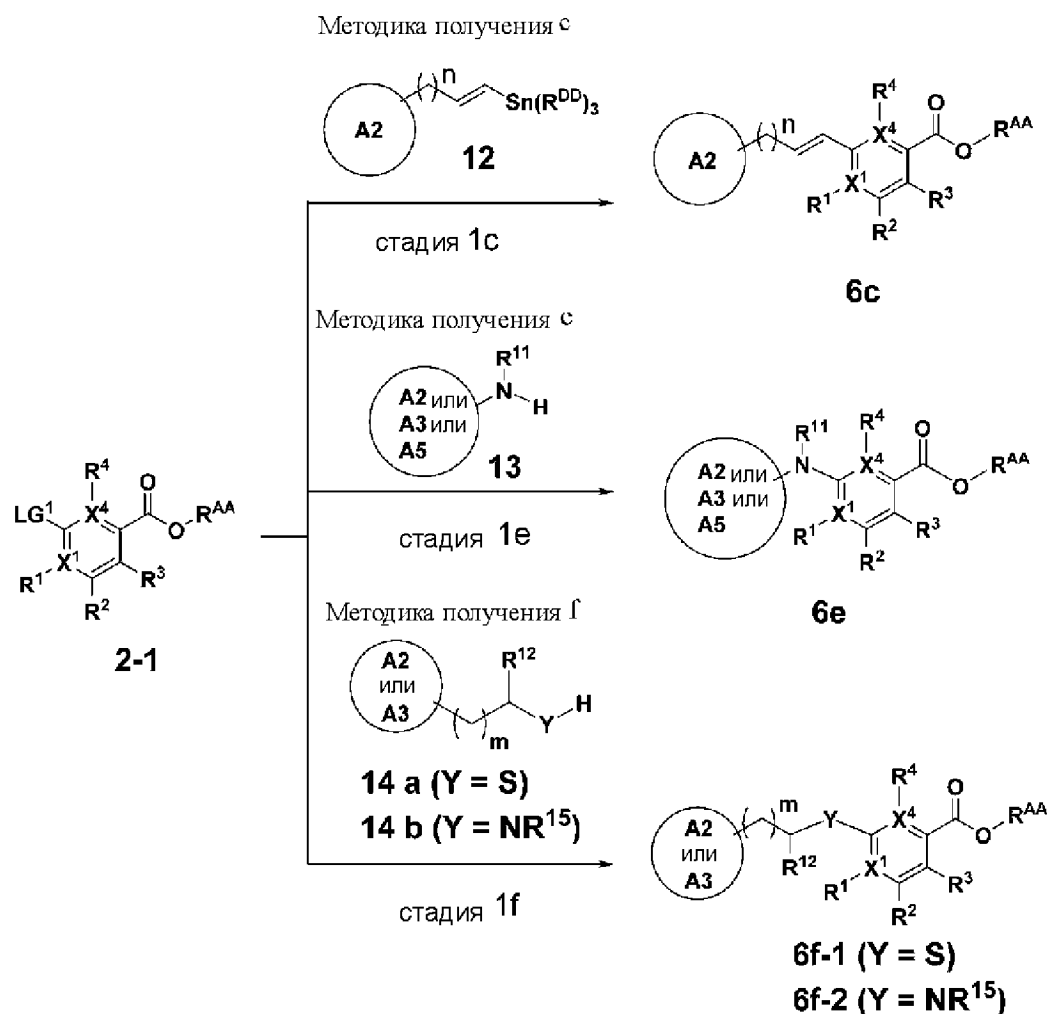


где  $X^1, X^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11}, R^{12}, R^{14}, A1, A2, A3, A4, A5$ , "A2 или A3", или "A4 или A5" является таким, как определено выше,  $LG^1$  означает отщепляющуюся группу, примеры  $LG^1$  включают такие же группы, как указанные для приведенных выше  $LG$ ,  $PG^1$  означает защитную группу, примеры  $PG^1$  включают трет-бутоксикарбонил и



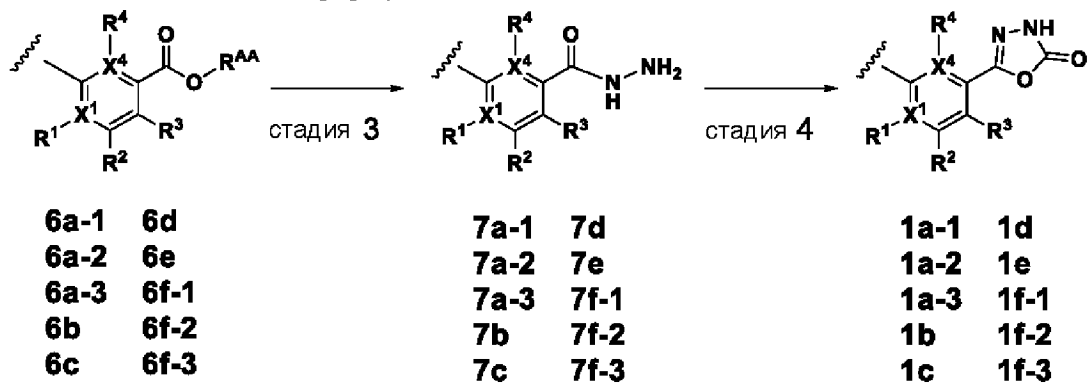
бензилоксикарбонил,  $R^{AA}$  означает алкил, примеры  $R^{AA}$  включают метил и этил и  $R^{BB}$  и  $R^{CC}$  оба означают гидроксигруппу или  $R^{BB}$  и  $R^{CC}$  объединены с образованием  $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$ ,  $-O-(CH_2)_3-O-$  или  $O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ .

[0162] [Химическая формула 7]



где  $X^1$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ , A1, A2, A3, A4, A5, "A2 или A3", "A2 или A3 или A5",  $LG^1$  и  $R^{AA}$  являются такими, как определено выше,  $R^{DD}$  означает алкил и примеры  $R^{DD}$  включают метил, этил и н-бутил.

[0163] [Химическая формула 8]



где  $X^1, X^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11}, R^{12}, R^{14}$  и  $R^{AA}$  являются такими, как определено выше.

[0164] Методика получения а-1, методика получения а-2, методика получения а-3, методика получения в, методика получения с, методика получения е и методика получения f-1

[0165] Стадия 1

Эта стадия является стадией получения соединения ба-1, ба-2, ба-3, бс, бd, бе, бf-1 или бf-2 путем проведения реакции сочетания между соединением 2-1 и следующим соединением, т. е. соединением 8 (методика получения а-1), соединением 9 (методика получения а-2), соединением 10 (методика получения а-3), соединением 11 (методика получения в), соединением 12 (методика получения с), соединением 13 (методика получения е), соединением 14а (методика получения f), или соединением 14b (методика получения f), соответственно, в присутствии переходного металла, такого как палладий.

[0166] Эту реакцию можно провести при условиях, обычно используемых в реакциях сочетания с использованием переходных металлов. Примеры реакций сочетания с использованием переходных металлов включают реакцию сочетания Судзуки-Мияура, реакцию Стилле, реакцию сочетания Соногашира, реакцию Хека и реакцию сочетания Бухвальда и др.

[0167] Примеры реакции сочетания Судзуки-Мияура включают реакции, описанные в документах, таких как Suzuki et al., Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483, и ее можно использовать на стадии 1а-3 приведенной выше методики получения а-3.

[0168] Примеры реакции сочетания Стилле включают реакции, описанные в документах, таких как Stille et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25, 508-524, и Stille et al., Org. Synthesis, 1990, 68, 116, и ее можно использовать на стадии 1с приведенной выше методики получения с.

[0169] Примеры реакции сочетания Соногашира включают реакции, описанные в документах, таких как Sonogashira et al., J. Organomet. Chem., 2002, 653, 46-49, и Negishi et al., Chem. Rev., 2003, 103, 1979-2017, и ее можно использовать на стадии 1d приведенной выше методики получения в.

[0170] Примеры реакции Хека включают реакции, описанные в документах, таких как Heck et al., Org. Synth., 2005, 81, 63-76, Heck et al., J. Org. Chem., 1972, 37, 2320-2322, и Beletskaya et al., Chem. Rev., 2000, 100, 3009-3066.

[0171] Примеры с реакции сочетания Бухвальда и др., включают реакции, описанные в документах, таких как Buckwald et al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 7901-7902, Buckwald et al., Org. Synth., 2002, 78, 23-28, и Hartwig et al., Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1534-1544, и ее можно использовать на стадии 1а-1 приведенной выше методики получения а-1, стадии 1а-2 приведенной выше методики получения а-2, стадии 1е приведенной выше методики получения е или стадии 1f приведенной выше методики получения f.

[0172] Количество используемого соединения 8 для превращения в соединение 13, соединение 14a или соединение 14b предпочтительно находится в диапазоне от 0,5 до 3 мол.экв. в пересчете на соединение 2-1.

[0173] На металлоорганический катализатор, использующийся в этой реакции, не налагают особые ограничения. Предпочтительные примеры металлоорганического катализатора включают катализаторы на основе металлов, такие как аддукт трис(добензилиденацетон)биспалладия с хлороформом (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub>"), трис(добензилиденацетон)биспалладий (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>"), тетракистрифенилфосфин палладия (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>"), аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II)•дихлорметан (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>"), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>"), [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>"), дихлорид бис(трициклогексилфосфин)палладия(II) (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>"), ацетат палладия(II) (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "Pd(OAc)<sub>2</sub>") и [1,3-бис(дифенилфосфино)пропан]никель(II) и смеси этих катализаторов на основе металлов.

[0174] Количество используемого переходного металла предпочтительно находится в диапазоне от, например, 0,01 до 0,3 мол.экв. в пересчете на соединение 2-1.

[0175] На этой стадии при необходимости можно использовать основание или соль. Примеры используемого основания или соли включают основания или соли, такие как карбонат калия, карбонат цезия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, ацетат натрия, ацетат калия, тринатрийфосфат, трикалийфосфат, их растворы, триэтиламин (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "TEA"), N, N-диизопропилэтиламин (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "DIPEA"), хлорид лития и йодид меди(I).

[0176] Количество используемого основания предпочтительно находится в диапазоне от, например, от 1 до 4 мол.экв. в пересчете на соединение 2-1.

[0177] На этой стадии при необходимости можно использовать подходящий лиганд. Примеры лигандов, которые можно использовать включают 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "dppf"), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "Xantphos"), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "XPhos"), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "BINAP"), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропилбифенил (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "RuPhos"), трифенилфосфин (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "PPh<sub>3</sub>") и трициклогексилфосфин (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "PCy<sub>3</sub>").

[0178] Количество используемого лиганда предпочтительно находится в диапазоне, например, от 1 до 5 мол.экв. в пересчете на использующийся переходный металл.

[0179] На растворитель, использующийся на этой стадии, не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя включают: углеводороды, такие как толуол и ксилол; простые эфиры, такие как 1,4-диоксан, тетрагидрофуран (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "THF") и диметоксиэтан (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "DME"); амиды, такие как N, N-диметилформамид (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "DMF"), N, N-диметилацетамид (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "DMA"), и N-метилпирролидон (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "NMP"); спирты, такие как этанол, 2-пропанол и трет-бутанол; вода; и эти смешанные растворители.

[0180] Температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 20°C до 200°C. При необходимости также можно использовать микроволновый аппарат для проведения реакции.

[0181] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 24 ч.

#### [0182] Стадия 2

Эта стадия является реакцией восстановления тройной связи соединения 6d с получением соединения 6b.

[0183] Эту реакцию проводят путем реакции соединения 6d в присутствии катализатора на основе металла и источника водорода в атмосфере водорода при давлении от 1 до 20 атм. в инертном растворителе.

На реакцию не налагают особые ограничения, если в ней применяется катализатор на основе металла, который обычно используют для восстановления кратных связей углерода, и примеры таких катализаторов на основе металлов включают гетерогенные катализаторы, такие как палладий на угле, палладиевая чернь, хлорид палладия, гидроксид палладия, родий-углерод, оксид платины, платиновая чернь, платина-палладий, никель Ренея и комплекс палладия углерода и этилендиамина.

[0184] Количество используемого катализатора на основе металла обычно предпочтительно находится в диапазоне от, например, 0,001 до 1000 экв. в пересчете на соединение 6d.

[0185] Примеры источника водорода включают газообразный водород и формиат аммония.

[0186] В случае, когда формиат аммония используют в качестве источника водорода, количество формиата аммония обычно предпочтительно находится в диапазоне от 2 до 100 экв. в пересчете на соединение 15d.

[0187] На инертный растворитель, использующийся на этой стадии, не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры инертного растворителя включают углеводороды, такие как толуол и ксилол, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан, THF и DME, амиды, такие как DMF, DMA и NMP, спирты, такие как этанол, 2-пропанол и трет-бутанол, воду, и эти смешанные растворители.

[0188] Температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 20°C до 200°C.

[0189] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 24 ч.

### Стадия 3

Эта стадия является стадией превращения сложного эфира соединения ба-1, ба-2, ба-3, 6b, 6с, 6d, 6е, 6f-1 или 6f-2 в гидразид 7a-1, 7a-2, 7a-3, 7b, 7с, 7d, 7е, 7f-1, 7f-2 или 7f-3 в присутствии гидразина или соли гидразина.

[0190] Примеры используемого гидразина или соли гидразина включают гидразинмоногидрат, гидразингидрохлорид и гидразинсульфат.

[0191] Количество используемого гидразина или соли гидразина предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 100 мол.экв. в пересчете на соединение ба-1, ба-2, ба-3, 6b, 6с, 6d, 6е или 6f-1.

[0192] На растворитель, использующийся на этой стадии, не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя включают углеводороды, такие как толуол и ксилол, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан, THF и DME, амиды, такие как DMF, DMA и NMP, спирты, такие как этанол, 2-пропанол и трет-бутанол, воду, и эти смешанные растворители.

[0193] Температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 20°C до 200°C.

[0194] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 24 ч.

### [0195] Стадия 3

Эта стадия является стадией превращения гидразида 7a-1, 7a-2, 7a-3, 7b, 7с, 7d, 7е, 7f-1, 7f-2 или 7f-3 в 1,3,4-оксадиазолон 1a-1, 1a-2, 1a-3, 1b, 1с, 1d, 1е, 1f-1, 1f-2 или 1f-3, соответственно, в присутствии основания и карбонилирующего реагента.

[0196] Примеры используемого карбонилирующего реагента включают N, N'-карбонилдимидазол, трифосген, метилхлоркарбонат и этилхлоркарбонат.

[0197] Количество используемого карбонилирующего реагента предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 10 мол.экв. в пересчете на гидразид, который является исходным веществом.

[0198] Примеры используемого основания включают карбонат калия, карбонат цезия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, ацетат натрия, ацетат калия, тринатрийфосфат, трикалийфосфат, их растворы, TEA, DIPEA, пиридин и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.

[0199] Количество используемого основания предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 10 мол.экв. в пересчете на гидразид, который является исходным веществом.

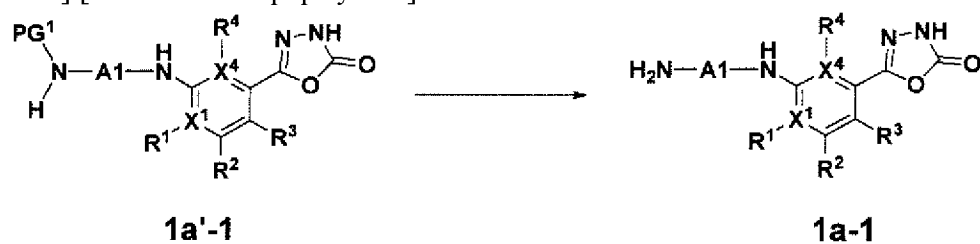
[0200] На растворитель, использующийся на этой стадии, не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя включают углеводороды, такие как толуол и ксилол, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан, THF и DME, амиды, такие как DMF, DMA и NMP, и эти смешанные растворители.

[0201] Температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента, и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 20°C до 200°C. При необходимости также можно использовать микроволновый аппарат для проведения реакции.

[0202] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 24 ч.

[0203] Если введена защитная группа, как в соединении 1a'-1 ниже, искомое соединение можно получить путем проводимого при необходимости удаления защитной группы, как описано выше. Защитную группу можно удалить, как описано в Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006 или P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd edition, Thieme, 2005.

[0204] [Химическая формула 9]

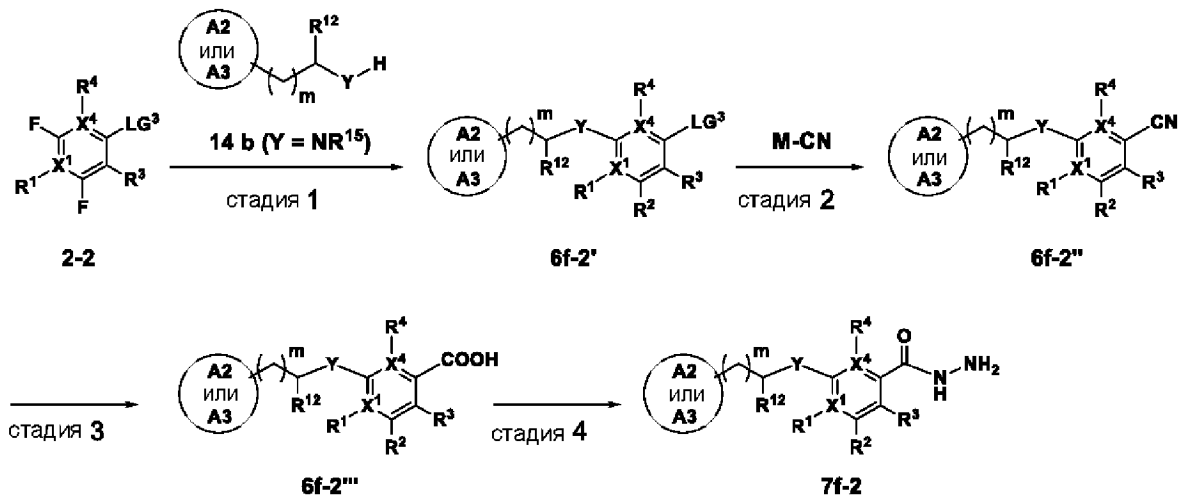


где X<sup>1</sup>, X<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A1 и PG<sup>1</sup> являются такими, как определено выше.

[0205] Методика получения f-1: методика получения (часть 2) в случае, когда L означает L-2, А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу и Y означает -NR<sup>15</sup>- (соединение 1f-2).

[0206] Соединение 7f-2 также можно получить по следующей методике.

[0207] [Химическая формула 10]



где X<sup>1</sup>, X<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, A2, A3, "A2 или A3" и m являются такими, как определено выше, Y' означает -NR<sup>15</sup>-, R<sup>14</sup> является таким, как определено выше, LG<sup>3</sup> означает отщепляющуюся группу и примеры LG<sup>3</sup> включают атом брома, атом йода и трифторметансульфонат.

[0208] Стадия 1

Эта стадия является стадией получения соединения 6f-2' по реакции соединения 2-2 и соединения 14b в присутствии основания в подходящем растворителе.

[0209] Примеры основания, используемого в этой реакции, включают пиридин, TEA, DIPEA, карбонат калия и бикарбонат натрия.

[0210] Количество используемого основания предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 10 мол.экв. в пересчете на соединение 2-2.

[0211] На использующийся растворитель не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя включают спирты, такие как изопропанол, 1-бутанол и 2-метоксиэтанол, простые эфиры, такие как THF и 1,4-диоксан, амиды, такие как DMF, DMA и NMP, углеводороды, такие как бензол и толуол, диметилсульфоксид (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "DMSO"), ацетонитрил, и эти смешанные растворители.

[0212] На этой стадии температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента, и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 20°C до 200°C. При необходимости также можно использовать микроволновый аппарат для проведения реакции.

[0213] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 24 ч.

[0214] Стадия 2

Эта стадия является стадией получения цианосоединения 6f-2'' по реакции соединения 6f-2' в присутствии цианида и переходного металла, такого как палладий в подходящем растворителе.

[0215] Примеры использующегося цианида включают цианид цинка, цианид меди, цианид натрия и цианид калия.

[0216] Количество использующегося цианида предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 10 мол.экв. в пересчете на соединение 6f-2'.

[0217] Примеры использующегося переходного металла включают такие же переходные металлы, как на стадиях 1 методики получения a-1, методики получения a-2, методики получения a-3, методики получения b, методики получения c, методики получения e и методики получения f-1.

[0218] Количество использующегося переходного металла предпочтительно находится в диапазоне от, например, 0,01 до 0,3 мол.экв. в пересчете на соединение 6f-2'.

[0219] На этой стадии при необходимости можно использовать основание или соль. Примеры использующегося основания или соли включают основания или соли, такие как карбонат калия, карбонат цезия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, ацетат натрия, ацетат калия, тринатрийфосфат, трикалийфосфат, их растворы, TEA, DIPEA, хлорид лития и йодид меди(I).

[0220] Количество использующегося основания предпочтительно находится в диапазоне, например, от 1 до 4 мол.экв. в пересчете на соединение 6f-2'.

[0221] На растворитель, использующийся на этой стадии, не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя включают углеводороды, такие как толуол и ксилол, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан, THF и DME, амиды, такие как DMF, DMA и NMP, спирты, такие как этанол, 2-пропанол и трет-бутанол, воду, и эти смешанные растворители.

[0222] Температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов использующегося исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 20°C до 200°C. При необходимости также можно использовать микроволновый аппарат для проведения реакции.

[0223] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа использующегося исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 24 ч.

### [0224] Стадия 3

Эта стадия является стадией получения соединения 6f-2''' путем гидролиза нитрильного фрагмента соединения 6f-2'' в присутствии подходящей кислоты или основания.

[0225] Примеры кислоты, использующейся на этой стадии, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота и серная кислота, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота (ниже в настоящем изобретении обозначенная, как "TFA"), метансульфоновая кислота и толуолсульфоновая кислота. Примеры основания включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид лития.



[0226] Количество кислоты или основания, использующегося на этой стадии, предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 10 мол.экв. в пересчете на соединение бf-2". При необходимости можно использовать избыточное количество кислоты или основания в пересчете на соединение бf-2".

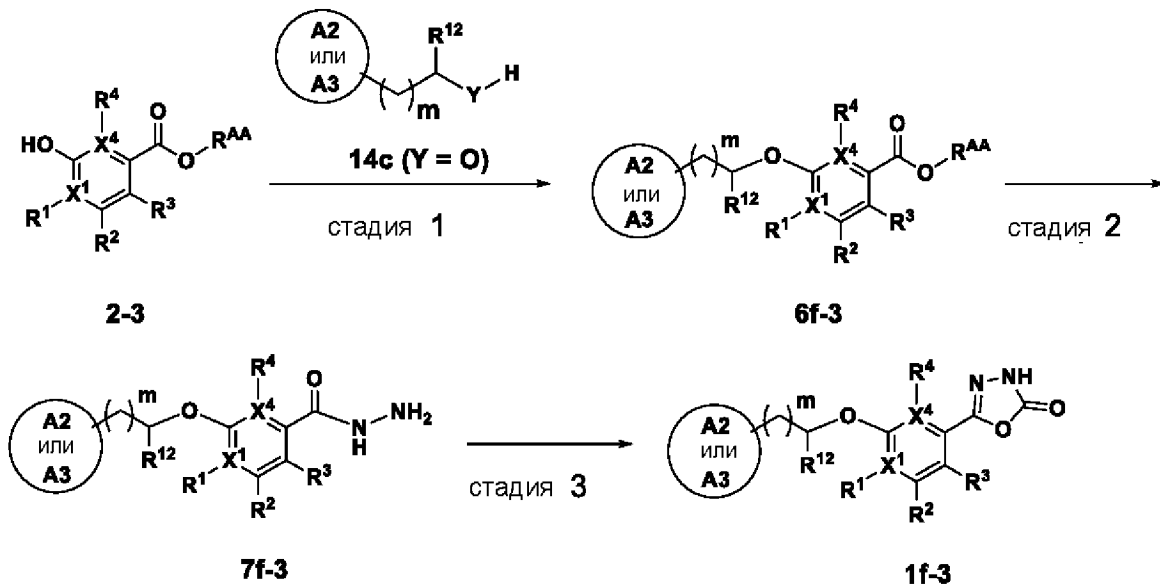
[0227] На использующийся растворитель не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции и примеры растворителя включают спирты, такие как метанол, этанол и 2-пропанол, простые эфиры, такие как THF, диэтиловый эфир, 1,4-диоксан и DME, нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил, кетоны, такие как ацетон, вода, и эти смешанные растворители.

[0228] Температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов использующегося исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 20°C до 200°C. При необходимости также можно использовать микроволновый аппарат для проведения реакции.

[0229] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа использующегося исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,5 ч до 4 дней.

[0230] Методика получения f-2: методика получения в случае, когда L означает L-2, A означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу и Y означает O.

[Химическая формула 11]



где  $X^1$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{12}$ , A2 или A3, m и  $R^{AA}$  являются такими, как определено выше.

[0231] Стадия 1

Эта стадия является стадией получения простого эфира соединения бf-3 по реакции Мицунобу между соединением 2-3 и соединением 14с и ее можно провести по известной методике.

[0232] Эту стадию обычно проводят в присутствии эфира азодикарбоновой кислоты и фосфинового реагента в подходящем растворителе.

[0233] Количество используемого соединения 14с предпочтительно находится в диапазоне от 0,5 до 1,5 мол.экв. в пересчете на соединение 2-3.

[0234] Примеры используемого эфира азодикарбоновой кислоты включают диэтилазодикарбоксилат (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "DEAD"), диизопропилазодикарбоксилат (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "DIAD") и бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "DMEAD").

[0235] Примеры используемого фосфинового реагента включают трифенилфосфин и трибутилфосфин.

[0236] Количество используемого эфира азодикарбоновой кислоты предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 2 мол.экв. в пересчете на соединение 2-3.

[0237] Количество используемого фосфинового реагента предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 2 мол.экв. в пересчете на соединение 2-3.

[0238] На использующийся растворитель не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя включают углеводороды, такие как толуол и ксилол, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан, THF и DME, и эти смешанные растворители.

[0239] На этой стадии температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0°C до 100°C.

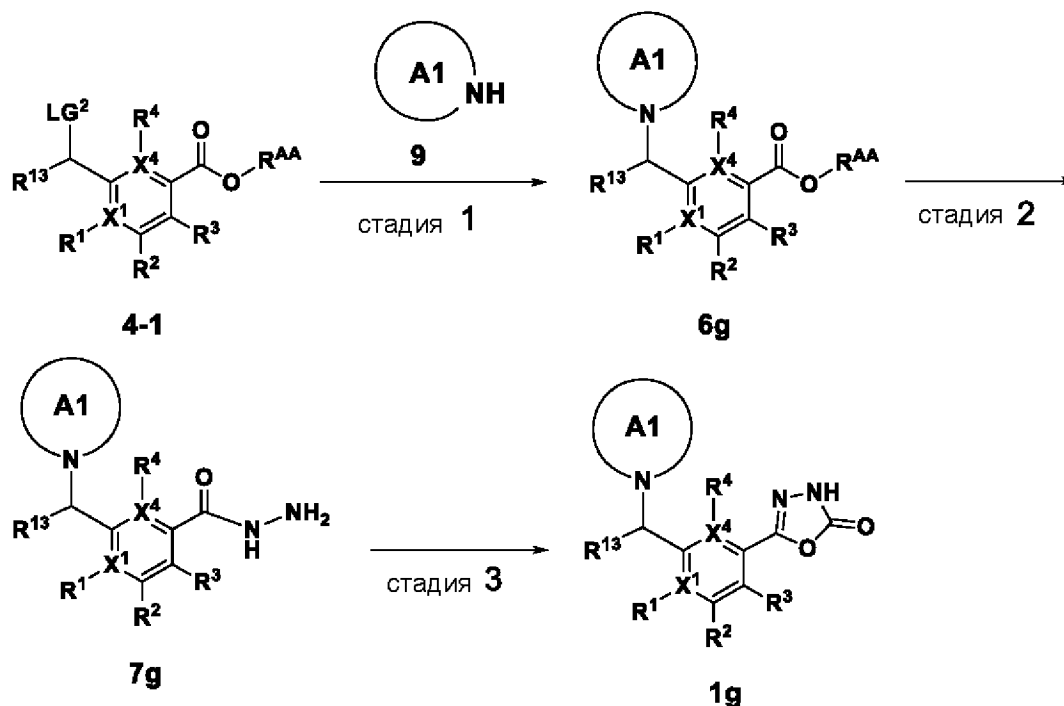
[0240] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,5 ч до 24 ч.

[0241] Стадия 2, стадия 3

Эти стадии являются стадиями превращения сложноэфирного фрагмента соединения 6f-3 в 1,3,4-оксадиазолон 1f-3 через гидразид 7f-3 и 1,3,4-оксадиазолон 1f-3 можно получить по такой же методике, как стадия 2 и стадия 3 приведенной выше методики получения 1a.

[0242] Методика получения g: случай, когда L означает L-3 и A означает неароматическую гетероциклическую группу.

[Химическая формула 12]



где  $X^1$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{\text{AA}}$  и A1 являются такими, как определено выше,  $\text{LG}^2$  означает отщепляющуюся группу и примеры  $\text{LG}^2$  включают атом хлора, атом брома, трифторметансульфонат, метансульфонат и *p*-толуолсульфонат.

[0243] Стадия 1

Эта стадия является стадией получения соединения 6g по реакции соединения 4-1 и соединения 9 в присутствии основания в подходящем растворителе, и соединение 6g можно получить по такой же методике, как стадия 1 методики получения f-1 (часть 2).

[0244] Примеры основания, используемого в этой реакции, включают пиридин, TEA, DIPEA, карбонат калия и бикарбонат натрия.

[0245] Количество используемого основания предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 10 мол.экв. в пересчете на соединение 4<sup>1</sup>.

[0246] На использующийся растворитель не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя включают спирты, такие как изопропанол, 1-бутанол и 2-метоксиэтанол, простые эфиры, такие как THF и 1,4-диоксан, амиды, такие как DMF, DMA и NMP, углеводороды, такие как бензол и толуол, DMSO, ацетонитрил, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, и эти смешанные растворители.

[0247] На этой стадии температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента, и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 20°C до 200°C. При необходимости также можно использовать микроволновый аппарат для проведения реакции.

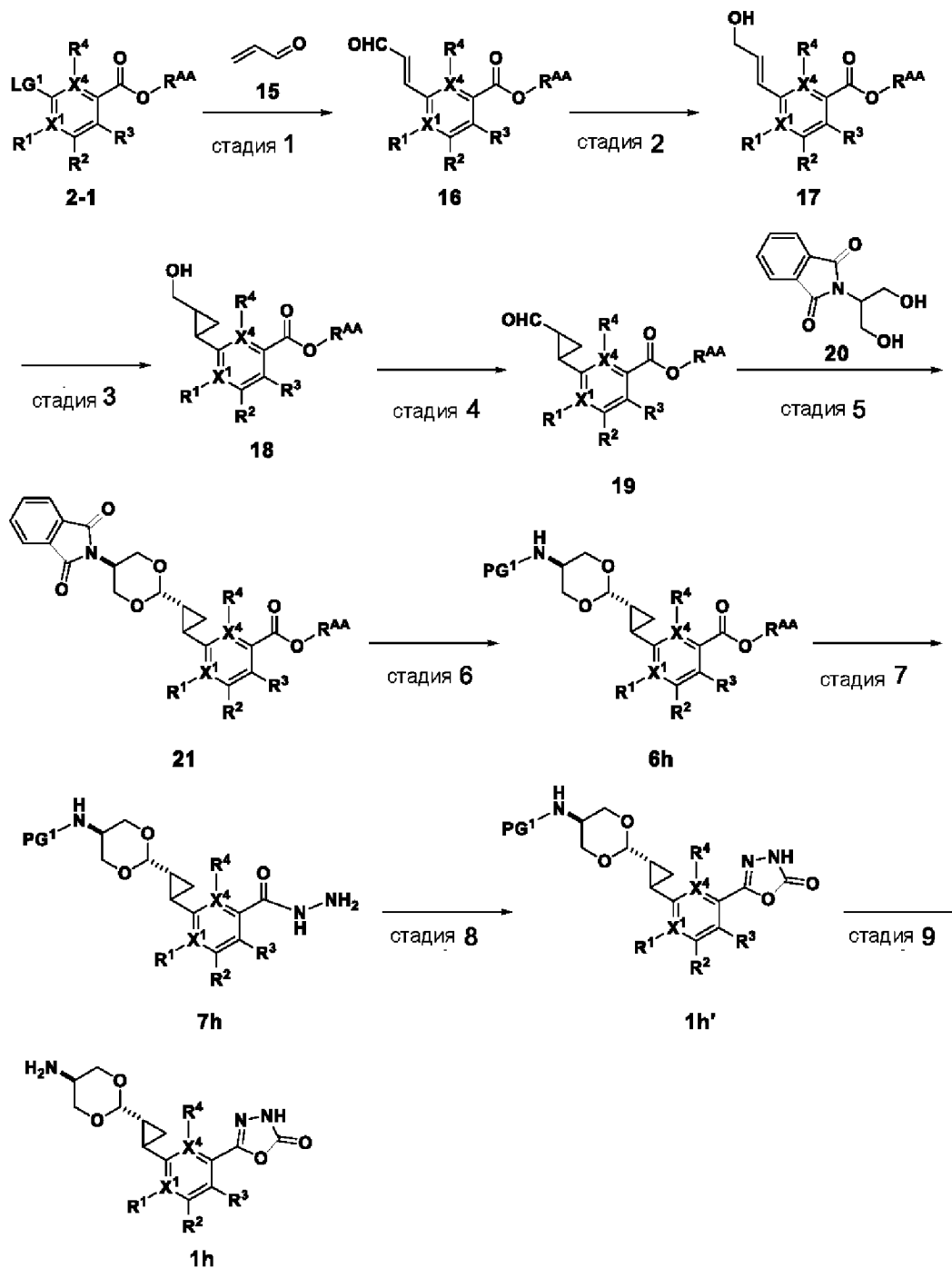
[0248] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 24 ч.

[0249] Стадия 2, стадия 3

Эти стадии являются стадиями превращения сложноэфирного фрагмента соединения 6g в 1,3,4-оксадиазолон 1g через гидразид 7g и 1,3,4-оксадиазолон 1g можно получить по такой же методике, как стадия 2 и стадия 3 приведенной выше методики получения 1a.

[0250] Методика получения h: случай, когда L означает L-4 и A означает 1,3-диокса-2-ил, замещенный аминогруппой.

[Химическая формула 13]



где  $X^1$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{AA}$ ,  $LG^1$  и  $PG^1$  являются такими, как определено выше.

[0251] Стадия 1

Эта стадия является стадией получения соединения 16 путем проведения реакции сочетания между соединением 2-1 и соединением 15 в присутствии переходного металла, такого как палладий, и соединение 16 можно получить по такой же методике, как стадии 1 приведенной выше методики получения a-1, методики получения a-2, методики получения a-3, методики получения b, методики получения c, методики получения e и методики получения f-1.

[0252] Стадия 2

Эта стадия является стадией восстановления соединения 16 восстановительным реагентом с получением соединения 17.

[0253] Примеры используемого восстановительного реагента включают методики с использованием комплексных соединений металла с водородом, таких как борогидрид лития, гидриды металлов, такие как диизобутилалюминийгидрид, диборан и замещенные бораны.

[0254] Количество используемого восстановительного реагента предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 5 мол.экв. в пересчете на соединение 16.

[0255] При необходимости для этой реакции можно использовать органическую кислоту, такую как хлористоводородная кислота, или кислоту Льюиса, такую как хлорид лития или комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром.

[0256] В случае использования органической кислоты или кислоты Льюиса, количество этой используемой кислоты предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 5 мол.экв. в пересчете на соединение 16 и кислоту обычно используют в таком же молярном количестве, как количество используемого восстановительного реагента.

[0257] На растворитель, использующийся на этой стадии, не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции и примеры растворителя включают спирты, такие как метанол и этанол, простые эфиры, такие как THF, 1,4-диоксан и DME, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, вода, и эти смешанные растворители.

[0258] Температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ .

[0259] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 24 ч.

[0260] Стадия 3

Эта стадия является стадией циклопропанирования фрагмента двойной связи соединения 17 с получением соединения 18, и соединение 18 можно получить, как описано, например, в Simmons et al., *Org. Synth.*, 1961, 72-73, Simmons et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5323-5324, Simmons et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 4256-4264, или Hoveyda et al., *Chem. Rev.*, 1993, 93, 1307-1370.

[0261] Эту стадию обычно проводят в присутствии карбеноида цинка, полученного из дигалогенметана и цинка в подходящем растворителе.

[0262] Карбеноид цинка, использующийся на этой стадии, получают, например, из дигалогенметана, такого как диiodметан или дибромметан, и цинка.

[0263] На этой стадии цинк обычно используют в виде сплава с медью или серебром.

[0264] Примеры используемого цинка включают металлический цинк. Этилцинк, самарий, триэтилалюминий и т. п. также можно использовать вместо цинка.

[0265] Количество используемого дигалогенметан предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 10 мол.экв. в пересчете на соединение 17.

[0266] Количество используемого металлического цинка, диэтилцинка, самария или триэтилалюминия предпочтительно находится в диапазоне от 0,5 до 10 мол.экв. в пересчете на соединение 17.

[0267] На этой стадии при необходимости можно использовать органическую кислоту, такую как трифторуксусная кислота или дибутилфосфат.

[0268] Количество используемой органической кислоты предпочтительно находится в диапазоне от, например, 0,5 до 10 мол.экв. в пересчете на соединение 17.

[0269] На использующийся растворитель не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя включают углеводороды, такие как толуол и ксилол, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан, THF и DME, и эти смешанные растворители.

[0270] На этой стадии температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ .

[0271] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,5 ч до 24 ч.

[0272] Стадия 4

[0273] Эта стадия является стадией окисления гидроксигруппы соединения 18 с получением соединения 19.

[0274] На реакцию не налагают особые ограничения, если с ее помощью можно окислить гидроксигруппу в альдегид. Примеры реакции окисления гидроксигруппы включают следующие реакции:

реакция Десса-Мартина с использованием реагента перйодинана Десса-Мартина (Dess et al., *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4155-4156, Dess et al., *Org. Synth.*, 2000, 77, 141-147),

окисление по Сверну с использованием оксалилхлорида или DMSO (Swern et al., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2480-2482, Swern et al., *Tetrahedron*, 1978, 73, 1651-1660),

окисление по Parik and Doering et al., с использованием комплекса триоксид серы-пиридин или DMSO (Parik et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 5505-5507) и

окисление хроматом с использованием пиридинийхлорхромата или пиридинийдихромата (Coley et al., *Tetrahedron Lett.*, 1979, 399-402, Cheng et al., *Synthesis*, 1980, 223-224).

Соединение 19 можно получить со ссылкой на эти документы.

[0275] Например, в случае получения соединения 19 по реакции Десса-Мартина реакцию Десса-Мартина проводят для соединения 18 в присутствии основания и реагента перйодинана Десса-Мартина (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "реагент Десса-Мартина") в подходящем растворителе.

[0276] Количество используемого реагента Десса-Мартина предпочтительно находится в диапазоне, например, от 1 до 3 мол.экв. в пересчете на соединение 18.

[0277] Примеры используемого основания включают TEA, DIPEA, пиридин и 2,6-лутидин.

[0278] Количество используемого основания предпочтительно находится в диапазоне, например, от 1 до 3 мол.экв. в пересчете на соединение 18.

[0279] На растворитель, использующийся на этой стадии, не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя включают углеводороды, такие как толуол и ксилол, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан, тетрагидрофуран (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "THF") и диметоксиэтан (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "DME"), галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан и дихлорэтан, и эти смешанные растворители.

[0280] Температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $40^{\circ}\text{C}$ .

[0281] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 24 ч.

[0282] Стадия 5

Эта стадия является стадией реакции альдегида соединения 19 и диола соединения 20 с получением ацеталя соединения 21 и ее можно провести, как описано, например, в Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006 или P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd edition, Thieme, 2005.

[0283] Стадия 6

Эта стадия является стадией расщепления фталимидного фрагмента соединения 21 с получением амина с последующим введением защитной группы ( $\text{PG}^1$ ) в аминный фрагмент амина и ее можно провести, как описано, например, в Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006 или P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd edition, Thieme, 2005.

[0284] Стадия 7, стадия 8

[0285] Эти стадии являются стадиями превращения сложноэфирного фрагмента соединения 6h в 1,3,4-оксадиазолон 1h' через гидразид 7h и 1,3,4-оксадиазолон 1h' можно получить по такой же методике, как стадия 2 и стадия 3 приведенной выше методики получения 1a.

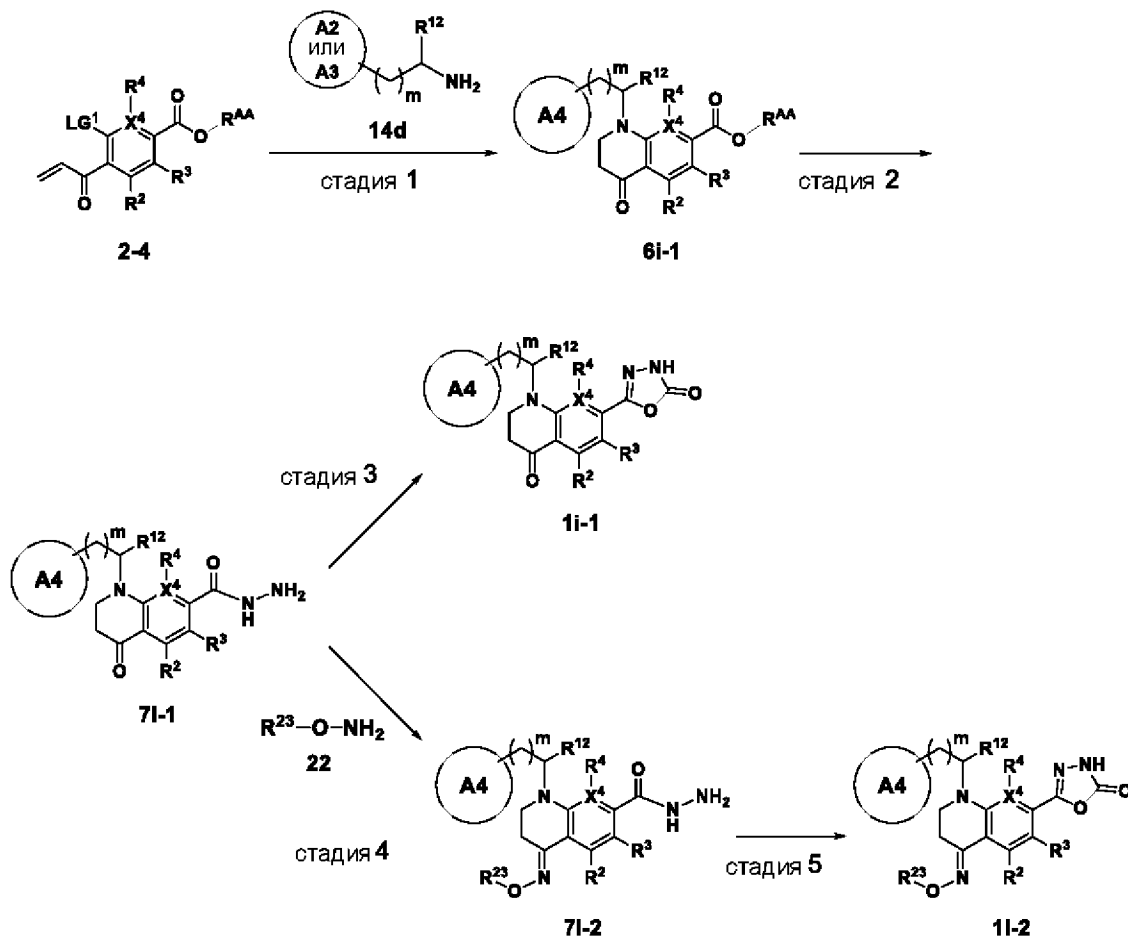
[0286] Стадия 9

[0287] Эта стадия является стадией удаления защитной группы  $\text{PG}^1$  и ее можно провести, как описано, например, в Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006 или P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd edition, Thieme, 2005.



[0288] Методика получения i-1: методика получения в случае, когда L означает L-2, Y означает  $-NR^{15}$ - и  $R^1$  и  $R^{15}$  объединены с соседними атомами (в случае, когда в z-1,  $R^{21}$  означает оксогруппу или алкилоксимную группу).

[Химическая формула 14]



где  $X^4$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{AA}$ , A4, m,  $LG^1$  и  $PG^1$  являются такими, как определено выше.

[0289] Стадия 1

[0290] Эта стадия является стадией реакции соединения 2-4 и амина 14d с получением циклического соединения 6i-1 и циклическое соединение 6i-1 можно получить по такой же методике, как стадия 1 методики получения f-1 (часть 2).

Стадия 2, стадия 3

[0291] Эти стадии являются стадиями превращения сложноэфирного фрагмента соединения 6i в 1,3,4-оксадиазолон 1i-1 через гидразид 7i-1 и 1,3,4-оксадиазолон 1i-1 можно получить по такой же методике, как стадия 2 и стадия 3 приведенной выше методики получения 1a.

[0292] Стадия 4

[0293] Эта стадия является стадией превращения соединения  $7i-1$  в оксим  $7i-2$  по реакции кетонного фрагмента соединения  $7i-1$  с *O*-алкилгидроксиламином в присутствии основания в подходящем растворителе.

[0294] Примеры используемого *O*-алкилгидроксиламина включают *O*-метилгидроксиламин и *O*-этилгидроксиламин.

[0295] Количество используемого *O*-алкилгидроксиламина предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 10 мол.экв. в пересчете на соединение  $7i-1$ .

[0296] Примеры основания, используемого в этой реакции, включают пиридин, TEA, DIPEA, карбонат калия и бикарбонат натрия.

[0297] Количество используемого основания предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 10 мол.экв. в пересчете на соединение  $7i-1$ .

[0298] На использующийся растворитель не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя включают спирты, такие как изопропанол, 1-бутанол и 2-метоксиэтанол, простые эфиры, такие как THF и 1,4-диоксан, амиды, такие как DMF, DMA и NMP, углеводороды, такие как бензол и толуол, диметилсульфоксид (ниже в настоящем изобретении обозначенный, как "DMSO"), ацетонитрил, и эти смешанные растворители.

[0299] На этой стадии температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 20°C до 200°C. При необходимости также можно использовать микроволновый аппарат для проведения реакции.

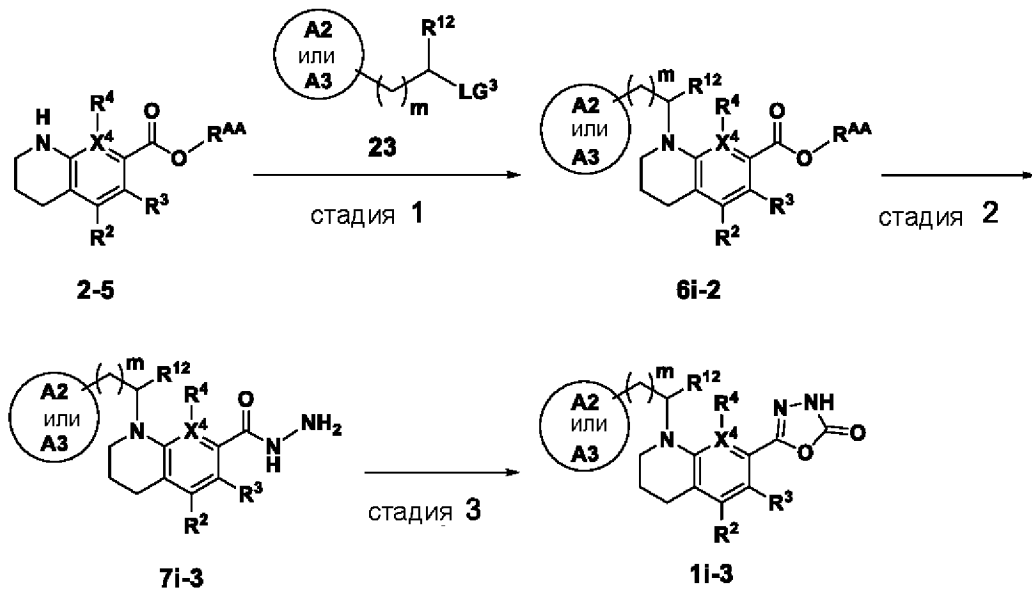
[0300] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 24 ч.

[0301] Стадия 5

Эта стадия является стадией превращения гидразидного фрагмента соединения  $7i-2$  в 1,3,4-оксадиазолон  $1i-2$  и 1,3,4-оксадиазолон  $1i-2$  можно получить по такой же методике, как стадия 3 приведенной выше методики получения 1a.

[0302] Методика получения  $i-2$ : методика получения в случае, когда L означает L-2, Y означает  $-NR^{15}$ - и  $R^1$  и  $R^{15}$  объединены с соседними атомами (в случае, когда в z-1,  $R^{21}$  означает атом водорода).

[0303] [Химическая формула 15]



где  $X^4$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{AA}$ , A2 или A3 и  $m$  являются такими, как определено выше,  $LG^3$  означает отщепляющуюся группу и примеры  $LG^3$  включают атом хлора, атом брома, трифторметансульфонат, метансульфонат и *p*-толуолсульфонат.

[0304] Стадия 1

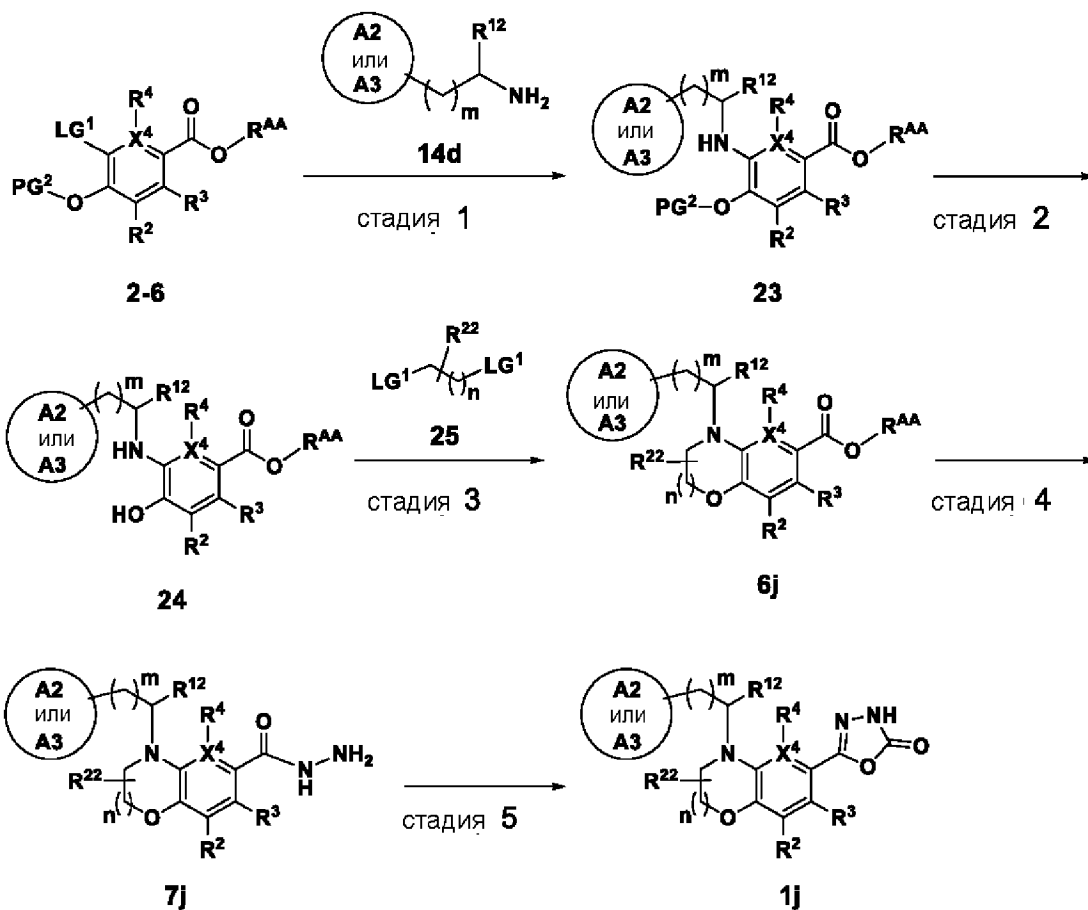
Эта стадия является стадией получения соединения 6i-2 по реакции соединения 2-5 и соединения 23 в присутствии основания в подходящем растворителе, и соединение 6i-2 можно получить по такой же методике, как стадия 1 методики получения g.

[0305] Стадия 2, стадия 3

Эти стадии являются стадиями превращения сложноэфирного фрагмента соединения 6i-2 в 1,3,4-оксадиазолон 1i-3 через гидразид 7i-3 и 1,3,4-оксадиазолон 1i-3 можно получить по такой же методике, как стадия 2 и стадия 3 приведенной выше методики получения 1a.

[0306] Методика получения j-1: методика получения (часть 1) в случае, когда L означает L-2, Y означает  $-NR^{15}$  и  $R^1$  и  $R^{15}$  объединены с соседними атомами (в случае z-2).

[Химическая формула 16]



где  $X^4$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{AA}$ , A2 или A3,  $m$ ,  $n$ , и  $LG^1$  являются такими, как определено выше,  $PG^2$  означает защитную группу и примеры  $PG^2$  включают бензил и п-метоксибензил.

[0307] Стадия 1

Эта стадия является стадией получения соединения 24 по реакции сочетания между соединением 2-6 и соединением 14d в присутствии переходного металла, такого как палладий, и соединение 24 можно получить по такой же методике, как стадия 1 методики получения f.

[0308] Стадия 2

[0309] Эта стадия является стадией удаления защитной группы  $PG^2$  и ее можно провести, как описано, например, в Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006 или P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd edition, Thieme, 2005.

[0310] Стадия 3

[0311] Эта стадия является стадией получения соединения 6j путем использования соединения 26, которое является алкилирующим реагентом, для соединения 25 в присутствии основания и можно провести по общеизвестной методике.

[0312] Примеры используемого алкилирующего реагента включают 1,2-дибромэтан и 1,3-дибромпропан.

[0313] Количество используемого алкилирующего реагента предпочтительно находится в диапазоне от 2 до 3 мол.экв. в пересчете на соединение 25.

[0314] Примеры используемого основания включают гидрид натрия, гидрид калия, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия и DBU.

[0315] Количество используемого основания предпочтительно находится в диапазоне от 2 до 5 мол.экв. в пересчете на соединение 25.

[0316] На растворитель для реакции не налагают особые ограничения, если он не участвует в реакции, и примеры растворителя для реакции включают амиды, такие как DMF и DMA, простые эфиры, такие как THF, нитрилы, такие как ацетонитрил, DMSO, и эти смешанные растворители.

[0317] Температура при проведении реакции может меняться в зависимости от типов используемого исходного вещества и реагента и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 20°C до 150°C.

[0318] Время проведения реакции может меняться в зависимости от типа используемого исходного вещества и температуры при проведении реакции и обычно предпочтительно находится в диапазоне от 0,5 ч до 24 ч.

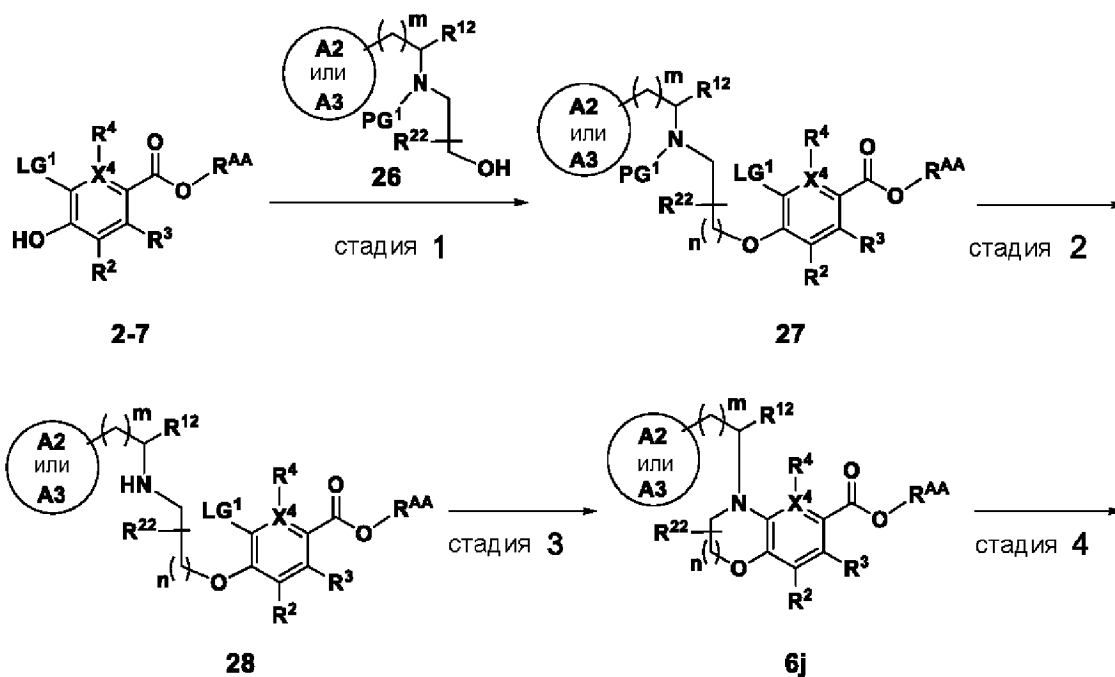
[0319] Стадия 4, стадия 5

[0320] Эти стадии являются стадиями превращения сложноэфирного фрагмента соединения 6j в 1,3,4-оксадиазолон 1j через гидразид 7j и 1,3,4-оксадиазолон 1j можно получить по такой же методике, как стадия 2 и стадия 3 приведенной выше методики получения 1a.

[0321] Указанное выше соединение 6j также можно получить по следующей методике.

[0322] Методика получения соединения 6j

[Химическая формула 17]



где  $X^4$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{AA}$ , A2 или A3,  $m$ ,  $n$ ,  $PG^1$ , и  $LG^1$  являются такими, как определено выше.

[0323] Стадия 1

Эта стадия является стадией получения простого эфира 27 по реакции Мицунобу между соединением 2-7 и соединением 26 и простой эфир 27 можно получить по такой же методике, как стадия 1 методики получения f-2.

[0324] Стадия 2

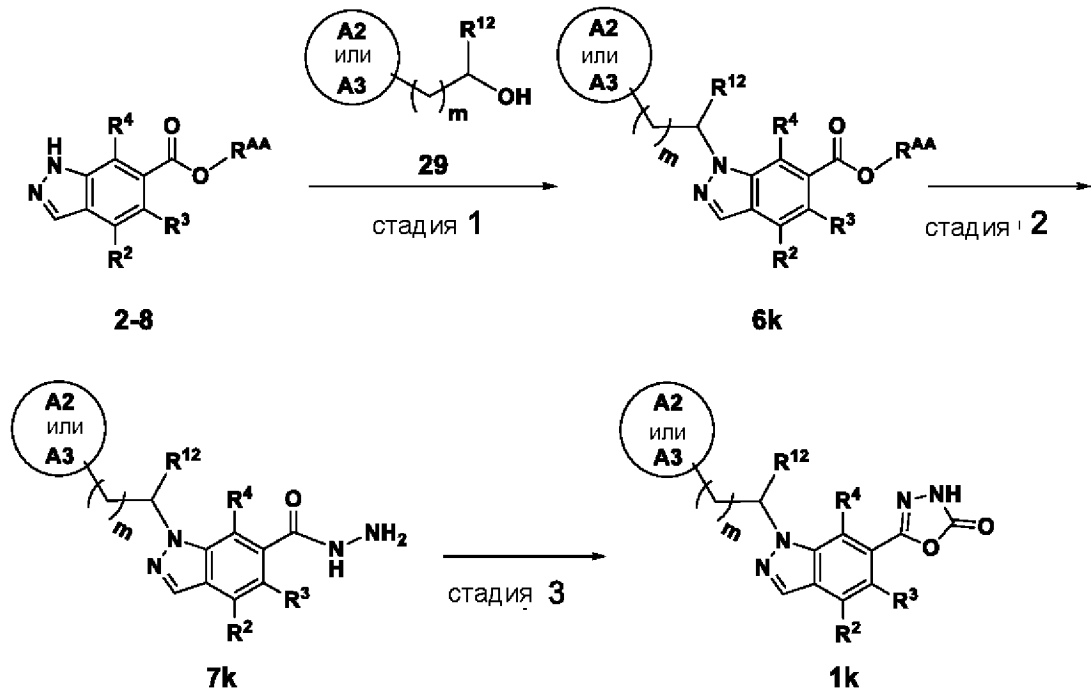
Эта стадия является стадией удаления защитной группы  $PG^2$  и ее можно провести, как описано, например, в Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, John Wiley & Sons Inc., 2006 или P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 3rd edition, Thieme, 2005.

[0325] Стадия 3

Эта стадия является стадией получения соединения 6j по внутримолекулярной реакции сочетания соединения 28 в присутствии переходного металла, такого как палладий, и соединение 6j можно получить по такой же методике, как стадия 1 методики получения f.

[0326] Методика получения k: методика получения в случае, когда L означает L-2, Y означает  $-NR^{15}$  и  $R^1$  и  $R^{15}$  объединены с соседними атомами (в случае z-3).

[Химическая формула 18]



где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{AA}$ , A2 или A3 и  $m$  являются такими, как определено выше.

[0327] Стадия 1

Эта стадия является стадией получения простого эфира 6k по реакции Мицунобу между соединением 2-8 и соединением 29 и простой эфир 6k можно получить по такой же методике, как стадия 1 методики получения f-2.

[0328] Стадия 2, стадия 3

Эти стадии являются стадиями превращения сложноэфирного фрагмента соединения 6k в 1,3,4-оксадиазолон 1k через гидразид 7k и 1,3,4-оксадиазолон 1k можно получить по такой же методике, как стадия 2 и стадия 3 приведенной выше методики получения 1a.

[0329] Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает ингибирующей активностью по отношению к киназе Р1М, как показано в примерах исследования, описанных ниже. Кроме того, поскольку соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает ингибирующей активностью по отношению к киназе Р1М, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, оказывает воздействие на иммунопатологическое нарушение, оказывает противовоспалительное воздействие и противораковое воздействие.

[0330] Поэтому соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать в качестве предупредительного средства или терапевтического средства для заболеваний, в которых участвуют киназы Р1М.

[0331] Примеры заболеваний, для которых можно использовать соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль,

включают следующие: рассеянный склероз (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1), ревматоидный артрит (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 4), пищевая аллергия (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 5), астма (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 6), системная красная волчанка (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 4), волчаночный нефрит (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 4), воспалительная болезнь кишечника (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 7), язвенный колит (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 8), атопический дерматит (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 9), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1), хроническое обструктивное заболевание легких (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 10), аллергическое заболевание дыхательных путей (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 11), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 9), гиперэозинофильный синдром (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 9), хориоамнионит (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 12), анкилозирующий спондилит (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 4), злокачественная миастения (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 13), псориаз (см., например, ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 14), рак предстательной железы (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 15), рак толстой кишки (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 16, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 17), рак пищевода (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 18, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 19), рак яичников (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 20), рак матки (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 21, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 22, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 23), рак почки (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 24), рак печени (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 25), рак поджелудочной железы (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 26), рак желудка (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 27), рак молочной железы (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 28), рак легких (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 29, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 30), рак головы и шеи (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 31), глиома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 32, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 33), остеосаркома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 34, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 35, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 36), рак мочевого пузыря (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 37), острый лимфолейкоз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 38), острый миелолейкоз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 39), хронический лимфолейкоз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 40), хронический миелолейкоз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 41), В-клеточная лимфома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 42, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 43, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 44), множественная миелома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ



45, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 46), Т-клеточная лимфома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 47), рак кожи (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 48), саркома Капоши (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 49), ходжкинская лимфома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 50), миелопролиферативная опухоль (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 51), аденокистозная карцинома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 52), саркома Юинга (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 53), Т-клеточный лейкоз взрослых (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 54), мезотелиома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 55), острый промиелоцитарный лейкоз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 56), хориокарцинома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 57), липосаркома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 58), нейробластома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 59), семинома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 60), лимфобластная лимфома (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 46), инфекция вирусом Эпштейна-Барра и гемофагоцитарный синдром, для которого известно, что в нем участвует вирус Эпштейна-Барра (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 61), грипп (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 62), гепатит С (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 63), сальмонеллез (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 64), герпесвирусная инфекция (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 65), вагинальная трихомонадная инфекция (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 66), гранулоцитарный эрлихиоз человека (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 67). Кроме того, также сообщали, что киназы Р1М вносят вклад в такие патологические состояния, как апластическая анемия (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 68), атеросклероз (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 69, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 70), легочная гипертензия (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 71), диабет (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 69, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 70), увеличенная предстательная железа (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 72), болезнь Альцгеймера (см., например, НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 73).

[0332] Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать в качестве терапевтического средства при разных нарушениях, описанных выше, например, у млекопитающих, таких как люди, мыши, крысы, кролики, собаки, кошки, крупный рогатый скот, лошади, свиньи и обезьяны, когда соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, смешивают с фармакологически приемлемым носителем и т. п. для приготовления фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,001% до 99,5% и предпочтительно от 0,1% до 90% соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

[0333] Дозу фармацевтического препарата предпочтительно подбирают с учетом состояний, такие как возраст, масса тела, тип и тяжесть заболевания у пациента, путь введения, тип соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, является ли или не

является ли оно солью и типа соли. Обычно эффективное количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для взрослого в случае перорального введения предпочтительно находится в диапазоне от 0,01 мг до 5 г/сутки, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/сутки. В некоторых случаях может быть достаточным меньшее количество или может потребоваться большее количество. Обычно дозу можно вводить один раз в сутки или ее можно разделить и вводить несколько раз в сутки или, в случае внутривенного введения, дозу можно вводить быстро или медленно в течение не более 24 ч.

[0334] Один или большее количество атомов водорода, углерода и/или других атомов в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, можно заменить их изотопом. Примеры таких изотопов включают  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , т. е. водород, углерод, азот, кислород, фосфор, серу, фтор, йод и хлор. Соединение, замещенное таким изотопом, можно использовать в качестве фармацевтического препарата и включает все меченые радиоактивным изотопом варианты соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

[0335] Настоящее изобретение подробнее описано со ссылкой, но не ограничивается только ими, на следующие сравнительные примеры, примеры и примеры исследования.

[0336] В примерах использованы следующие аббревиатуры.

TFA: Трифторуксусная кислота

Pd-C: Палладий на угле

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ : Трис(добензилиденацетон)биспалладий

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ : Тетракистрифенилфосфин палладия

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ : Дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ : Ацетат палладия(II)

Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

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

$\text{PPh}_3$ : Трифенилфосфин

$\text{Coc}_2\text{O}$ : Ди-трет-бутилдикарбонат

HATU: O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуронийгексафторфосфат

HBTU: O-(бензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуронийгексафторфосфат

THF: Тетрагидрофуран

DME: Диметоксиэтан

DMF: Диметилформамид

DMSO: Диметилсульфоксид

NMP: N-метилпирролидон

DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин

TEA: Триэтиламин

$\text{BH}_3\text{-THF}$ : Комплекс боран-тетрагидрофуран

$\text{CDCl}_3$ : Дейтерированный хлороформ

TLC: Тонкослойная хроматография

MS: Масс-спектрометрия

LCMS: Высокоэффективная жидкостная хроматография-Масс-спектрометрия

ESI: Ионизация электрораспылением

M: Молярная концентрация (моль/л)

[0337] MS проводили с использованием LCMS. ESI использовали в качестве методики ионизации. Значения, наблюдающиеся в масс-спектрометрии, представлены в виде m/z.

[0338] Условия проведения LCMS являются следующими:

Прибор: система ACQUITY UPLC MS/PDA (Waters)

Масс-спектрометрия: детектор Waters 3100 MS

Детектор на фотодиодной матрице: детектор ACQUITY PDA (длина волны при UV-детектировании: 210-400 нм)

Колонка: Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Температура колонки: 40°C

Растворитель;

A: 0,1% муравьиной кислоты/H<sub>2</sub>O(об./об.; так же ниже в настоящем изобретении)

B: 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил

[0339] Спектр <sup>1</sup>H NMR снимали с использованием спектрометра ядерного магнитного резонанса JNM-ECS400 (JEOL RESONANCE Ltd.). Наблюдавшиеся пики представлены в виде значений химических сдвигов δ (част./млн) (s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, brs=широкий синглет, m=мультиплет, dd=двойной дублет, dt=двойной триплет).

[0340] В эксперименте с применением микроволнового излучения, использовали Initiator 60 (Biotage), который может обеспечить нагревание до температуры 40-250°C и давление до 20 бар.

[0341] Соединения, описанные в настоящем изобретении, названы с использованием программного обеспечения для образования названий, ACD/NAME<sup>®</sup> (Advanced Chemistry Development Inc.) в соответствии с правилами номенклатуры IUPAC или ChemBioDraw (version 14.0, Cambridge Soft) или названы в соответствии с номенклатурой IUPAC.

[0342] В названии соединения дескрипторы "r" и "s" (строчные символы) характеризуют стереохимическую конфигурацию псевдоасимметрического атома углерода в соответствии с правилами IUPAC.

[0343] Эталонный пример 1: трет-Бутил-[2-метил-2-(пиперидин-4-ил)пропил]карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил[2-метил-2-(пиридин-4-ил)пропил]карбамата

TEA (0,51 мл) и Вос<sub>2</sub>O (0,84 мл) добавляли к раствору 2-метил-2-(пиридин-4-ил)пропан-1-амина (0,50 г) в дихлорметане (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной

температуре. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (0,61 г). MS (m/z): 251,3 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение трет-бутил[2-метил-2-(пиперидин-4-ил)пропил]карбамата

К раствору трет-бутил[2-метил-2-(пиридин-4-ил)пропил]карбамата (0,60 г), полученного на стадии 1, в метаноле (9,75 мл) после дегазирования при перемешивании добавляли 6М хлористоводородную кислоту (0,48 мл) и оксид платины(IV) (60 мг) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Атмосферу в реакционной системе заменяли на водород и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка), содержащий бикарбонат натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате, затем добавляли гексан для суспендирования остатка и осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (0,54 г). MS (m/z): 257,3 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 2: трет-Бутил-[2-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-2-(пиперидин-4-ил)этил]карбамат

[Стадия 1] Получение бензил-4-(1-гидрокси-2-нитроэтил)пиперидин-1-карбоксилата

Нитрометан (0,22 мл) и трет-бутоксид калия (0,23 г) добавляли к раствору бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (0,50 г) в THF (6,25 мл) и трет-бутаноле (6,25 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Уксусную кислоту добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом. Затем органический слой промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (0,59 г).

[Стадия 2] Получение бензил-4-(1-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-2-нитроэтил)пиперидин-1-карбоксилата

Имидазол (0,13 г) и трет-бутилдиметилхлорсилан (0,29 г) добавляли к раствору бензил-4-(1-гидрокси-2-нитроэтил)пиперидин-1-карбоксилата (0,25 г), полученного на стадии 1, в DMF (1,25 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Раствор реакционной смеси разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, затем растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (0,25 г).

[Стадия 3] Получение бензил-4-(2-амино-1-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}этил)пиперидин-1-карбоксилата

Хлорид аммония (16 мг) и порошкообразное железо (0,33 г) добавляли к раствору бензил-4-(1-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-2-нитроэтил)пиперидин-1-карбоксилата (0,25 г), полученного на стадии 2, в этаноле (0,25 мл) и воде (0,5 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывали через целит (зарегистрированная торговая марка) и целит промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (0,20 г).

[Стадия 4] Получение бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (0,24 г) получали, как описано в эталонном примере 1, стадия 1, с использованием бензил-4-(2-амино-1-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}этил)пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г), полученного на стадии 3, вместо 2-метил-2-(пиридин-4-ил)пропан-1-амина.

[Стадия 5] Получение трет-бутил[2-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-2-(пиперидин-4-ил)этил]карбамата

К раствору бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,24 г), полученного на стадии 4, в метаноле (4,40 мл) после дегазирования при перемешивании добавляли 10% Pd-C (24 мг) при комнатной температуре в атмосфере аргона и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка) и затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (0,16 г). MS (m/z): 359,4 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 3: Бензил-1-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этил]карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата

Метилмагнийбромид (1 М в диэтиловом эфире, 5,24 мл) добавляли к раствору трет-бутил-[(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил]карбамата (0,60 г) в диэтиловом эфире (8 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC раствор реакционной смеси разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом магния и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (0,41 г).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1r,4r)-4-(1-аминоэтил)циклогексил]карбамат

Ацетат аммония (0,65 г) и цианотригидридоборат натрия (80 мг) добавляли к раствору трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата (0,25 г), полученного на стадии 1, в метаноле (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 2 М Водный раствор гидроксида натрия добавляли к раствору реакционной смеси для подщелачивания раствора реакционной смеси и затем раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным

рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (0,38 г).

[Стадия 3] Получение бензил-(1-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)этил)карбамата

DIPEA (0,29 мл) и бензилхлорформат (0,15 мл) добавляли к раствору трет-бутил-[(1r,4r)-4-(1-аминоэтил)циклогексил]карбамата (0,20 г), полученного на стадии 2, в дихлорметане (5 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и 30 мин. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли к раствору реакционной смеси и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом магния и затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (0,30 г).

[Стадия 4] Получение бензил-{1-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этил}карбамата

Хлорид водорода (4 М в 1,4-диоксане, 3 мл) добавляли к бензил-(1-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)этил)карбамату (0,30 г), полученному на стадии 3, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Раствор реакционной смеси подщелачивали 2 М водным раствором гидроксид натрия и затем экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (0,20 г).

Эталонный пример 4: Бензил-{2-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этил}карбамат

[Стадия 1] Получение бензил-(2-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)этил)карбамата

Искомое соединение (0,21 г) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(1r,4r)-4-(2-аминоэтил)циклогексил]карбамата (0,20 г), вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-(1-аминоэтил)циклогексил]карбамата.

[Стадия 2] Получение бензил-{2-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этил}карбамата

Искомое соединение (90 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 4, с использованием бензил-(2-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)этил)карбамата (0,21 г), полученного в эталонном примере 4, стадия 1, вместо бензил-(1-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)этил)карбамата. MS (m/z): 277,2 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 5: трет-Бутил-(1S)-1-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-(1E)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата

Раствор трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,50 г) и (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида (0,41 г) в тетраэтилортотитанате (1,53 г) перемешивали при 60°C в течение ночи. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и к нему добавляли воду. Раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка) и растворитель удаляли при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (0,60 г).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата

Борогидрид натрия (0,13 г) добавляли к раствору трет-бутил-(1E)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,60 г), полученного на стадии 1, в THF (8,36 мл) и воде (0,44 мл) при  $-80^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 4 ч при повышении температуры от  $-80^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры. Раствор реакционной смеси разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (465 мг) и трет-бутил-(1R)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (23 мг). Стереохимическую конфигурацию определяли (необязательно) по биологической активности и установленному структурному сходству.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-(1S)-1-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата

Хлорид водорода (4 М раствор в 1,4-диоксане, 0,354 мл) добавляли к раствору трет-бутил-(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (465 мг), полученного на стадии 2, в метаноле (2,7 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали в течение 3 ч. 2 М Водный раствор гидроксида натрия добавляли к раствору реакционной смеси для подщелачивания раствора реакционной смеси и затем раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (311 мг).

[0344] Эталонный пример 6: трет-Бутил-(1R)-1-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

Искомое соединение (14 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-(1R)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (23 мг), полученного в эталонном примере 5, стадия 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 7: трет-Бутил-{{(1S,4r)-4-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1r,4r)-4-{{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил}карбамата

Искомое соединение (20,9 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата (15,4 г),

полученного в эталонном примере 3, стадия 1, вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-{(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклогексил}карбамат

Суспензию димера дихлор(п-цимол)рутения(II) (3,72 г), 2-амино-2-метил-1-пропанола (1,16 мл) и молекулярных сит 4А (20,9 г) в 2-пропаноле (140 мл) дегазировали и перемешивали при 80°C в течение 30 мин в атмосфере аргона. Затем третсйт-бутоксид калия (3,4 г) добавляли к раствору трет-бутил-[(1r,4r)-4-[(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата (20,9 г), полученного на стадии 1, в 2-пропаноле (70 мл) при перемешивании при 50°C и смесь перемешивали в течение 3 ч. Раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (17,4 г).

[Стадия 3] Получение трет-бутил-{(1S,4r)-4-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (8,5 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-{(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклогексил}карбамата (17,4 г), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 8: трет-Бутил-{(1R,4r)-4-[(1R)-1-аминоэтил]циклогексил}карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1r,4r)-4-[(1E)-N-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата

Искомое соединение (6,0 г) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 1, с использованием (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида, вместо (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-{(1R,4r)-4-[(1R)-1-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (4,8 г) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1r,4r)-4-[(1E)-N-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата (6,0 г), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-{(1R,4r)-4-[(1R)-1-аминоэтил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (2,7 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-{(1R,4r)-4-[(1R)-1-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклогексил}карбамата (4,8 г), полученного на стадии 2, вместо



трет-бутил-(1S)-1-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 9: Бензил-4-[(1R)-1-амино-2,2-дифторэтил]пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение бензил-4-[(E)-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (1,15 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1,0 г), вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение бензил-4-[(1R)-2,2-дифтор-1-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Раствор бензил-4-[(E)-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата (1,15 г), полученного на стадии 1, и (дифторметил)триметилсилана (0,90 мл) в THF (10 мл) по каплям добавляли к суспензии трет-бутоксид калия (0,74 г) в THF (10 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 2 ч при повышении температуры до  $0^{\circ}\text{C}$ . Раствор реакционной смеси разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (164 мг).

[Стадия 3] Получение бензил-4-[(1R)-1-амино-2,2-дифторэтил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (104 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием бензил-4-[(1R)-2,2-дифтор-1-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (164 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 10: трет-Бутил-4-(1-аминоэтил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

Искомое соединение (0,60 г) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 2, с использованием трет-бутил-4-ацетил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,66 г) (например, синтезированного по методике, описанной в WO2013/182546 A1) вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата.

[0345] Эталонный пример 11: трет-Бутил-[(1r,4r)-4-(сульфанилметил)циклогексил]карбамат

Карбонат калия (96 мг) добавляли к раствору S-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}метил)этанттиоата (100 мг) (например, синтезированного по методике, описанной в WO2013/007765 A1) в метаноле (0,6 мл) и смесь перемешивали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. 2 М Хлористоводородную кислоту добавляли к раствору реакционной смеси для подкисления раствора реакционной смеси и

затем раствор реакционной смеси экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой сушили и затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (70 мг).

Эталонный пример 12: трет-Бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-фтор-4-[(E)-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (4,19 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-4-фтор-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (4,34 г), вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-фтор-4-[(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Раствор трет-бутил-4-фтор-4-[(E)-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г), полученного на стадии 1, в толуоле (10 мл) по каплям добавляли к раствору метиллития (1,14 М в диэтиловом эфире, 10,5 мл) в толуоле (50 мл) при перемешивании при  $-80^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к раствору реакционной смеси и органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,13 г).

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (1,49 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-фтор-4-[(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (2,13 г), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 13: трет-Бутил-[(1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил]метилкарбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1r,4r)-4-[(добензиламино)метил]циклогексил}карбамата

Смесь трет-бутил-[(1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил]карбаматгидрохлорида (150 мг), карбоната калия (235 мг), бензилбромида (194 мг) и ацетонитрила (5 мл) перемешивали при  $75^{\circ}\text{C}$  в течение 17 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (208 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1r,4r)-4-[(добензиламино)метил]циклогексил}метилкарбамата

60% Гидрид натрия (24 мг) добавляли к раствору трет-бутил-{(1r,4r)-4-[(дибензиламино)метил]циклогексил}карбамата (205 мг), полученного на стадии 1, в DMF (3 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли йодметан (214 мг) и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 2,5 ч. Добавляли 60% гидрид натрия (120 мг) и йодметан (456 мг) и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К раствору реакционной смеси добавляли воду при охлаждении льдом и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (192 мг).

[Стадия 3] Получение трет-бутил-[(1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил]метилкарбамата

Искомое соединение (101 мг) получали, как описано в эталонном примере 2, стадия 5, с использованием трет-бутил-{(1r,4r)-4-[(дибензиламино)метил]циклогексил}метилкарбамата (185 мг), полученного на стадии 2, вместо бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 14: трет-Бутил-(3S)-3-(2-аминопропил)пирролидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-(3S)-3-{2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}пирролидин-1-карбоксилата

NATU (915 мг), N, O-диметилгидроксиламингидрохлорид (235 мг) и DIPEA (0,69 мл) добавляли к раствору [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты (460 мг) в DMF (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом магния. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (545 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-(3S)-3-(2-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (340 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-(3S)-3-{2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}пирролидин-1-карбоксилата (545 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-{(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-(3S)-3-(2-аминопропил)пирролидин-1-карбоксилат

Искомое соединение (300 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 2, с использованием трет-бутил-(3S)-3-(2-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилата (340 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата.

Эталонный пример 15: трет-Бутил-(3R)-3-(2-аминопропил)пирролидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-(3R)-3-{2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}пирролидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (545 мг) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием [(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты (460 мг) вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-(3R)-3-(2-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (380 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-(3R)-3-{2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}пирролидин-1-карбоксилата (545 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил]карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-(3R)-3-(2-аминопропил)пирролидин-1-карбоксилат

Искомое соединение (190 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 2, с использованием трет-бутил-(3R)-3-(2-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилата (380 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата.

[0346] Эталонный пример 16: трет-Бутил-[(1S,3R)-3-[(1S)-1-аминоэтил]-2,2-диметилциклобутил]карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]карбамата

Дифенилфосфорилазид (5,3 мл) и TEA (4,3 мл) добавляли к суспензии (1S,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты (3,5 г) (например, синтезированной по методике, описанной в *Journal of Organic Chemistry*, 2000, 65, 3934-3940) в трет-бутаноле (40 мл) и смесь перемешивали при 85°C в течение 15 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (1,4 г).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-2,2-диметил-3-[(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил]циклобутил]карбамата

Искомое соединение (700 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1S,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]карбамата (1,4 г), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-2,2-диметил-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклобутил]карбамата

Искомое соединение (450 мг) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1S,3R)-2,2-диметил-3-[(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил]циклобутил]карбамата (500 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил]циклогексил]карбамата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-3-[(1S)-1-аминоэтил]-2,2-диметилциклобутил]карбамата

Искомое соединение (300 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(1S,3R)-2,2-диметил-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклобутил]карбамата (450 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 17: трет-Бутил-4-[(1S)-1-аминопропил]пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(E)-{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (5,0 г) получали, как описано в эталонном примере 8, стадия 1, с использованием трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (4,0 г) вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}пропил]пиперидин-1-карбоксилата

Этилмагнийбромид (3 М в диэтиловом эфире, 10,6 мл) по каплям добавляли к раствору трет-бутил-4-[(E)-{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата (5,0 г), полученного на стадии 1, в дихлорметане (64 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 15 мин. Затем смесь перемешивали в течение 2 ч при повышении температуры от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ . Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом магния и затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (5,4 г).

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-аминопропил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (3,6 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[(1S)-1-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}пропил]пиперидин-1-карбоксилата (5,4 г), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 18: трет-Бутил-4-[(1R)-1-амино-2,2-дифторэтил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(1R)-2,2-дифтор-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

Искомое соединение (390 мг) получали, как описано в эталонном примере 9, стадия 2, с использованием бензил-4-[(E)-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата (1,15 г) и трет-бутил-4-фтор-4-[(E)-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг), полученного в эталонном примере 12, стадия 1, вместо (дифторметил)триметилсилана.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1R)-1-амино-2,2-дифторэтил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (78 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[(1R)-2,2-дифтор-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (320 мг), полученного в эталонном примере 18, стадия 1, вместо трет-бутил-(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 19: Бензил-4-(аминометил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(3-метилпиперидин-4-ил)метил]карбамата

Искомое соединение (236 мг) получали, как описано в эталонном примере 1, стадия 1, с использованием 1-(3-метилпиперидин-4-ил)метанамина (150 мг) вместо 2-метил-2-(пиперидин-4-ил)пропан-1-амина.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(3-метилпиперидин-4-ил)метил]карбамата

Искомое соединение (46 мг) получали, как описано в эталонном примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(3-метилпиперидин-4-ил)метил]карбамата (220 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил[2-метил-2-(пиперидин-4-ил)пропил]карбамата.  
MS (m/z): 229,3 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 3] Получение бензил-4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (186 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(3-метилпиперидин-4-ил)метил]карбамата (110 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-(1-аминоэтил)циклогексил]карбамата.

[Стадия 4] Получение бензил-4-(аминометил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (109 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 4, с использованием бензил-4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (186 г), полученного на стадии 3, вместо бензил-(1-{{(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил)карбамата.

Эталонный пример 20: трет-Бутил-2-[(1S)-1-аминоэтил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-2-[(E)-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата

Искомое соединение (342 мг) получали, как описано в эталонном примере 8, стадия 1, с использованием трет-бутил-2-формил-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (364 мг) вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-2-[(1S)-1-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата

Искомое соединение (341 мг) получали, как описано в эталонном примере 17, стадия 2, с использованием метилмагнийбромида и трет-бутил-2-[(E)-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (342 мг), полученного в эталонном примере 20, стадия 1.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-2-[(1S)-1-аминоэтил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

Искомое соединение (249 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-2-[(1S)-1-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (341 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[0347] Эталонный пример 21: Бензил-4-(аминометил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(2-метилпиперидин-4-ил)метил]карбамата

Искомое соединение (256 мг) получали, как описано в эталонном примере 1, стадия 1, с использованием 1-(2-метилпиперидин-4-ил)метанамина (150 мг) вместо 2-метил-2-(пиперидин-4-ил)пропан-1-амина. MS (m/z): 223,2 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(2-метилпиперидин-4-ил)метил]карбамата

Искомое соединение (252 мг) получали, как описано в эталонном примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(2-метилпиперидин-4-ил)метил]карбамата (256 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил[2-метил-2-(пиперидин-4-ил)пропил]карбамата. MS (m/z): 229,3 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 3] Получение бензил-4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (248 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(2-метилпиперидин-4-ил)метил]карбамата (252 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-(1-аминоэтил)циклогексил]карбамата.

[Стадия 4] Получение бензил-4-(аминометил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (209 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 4, с использованием бензил-4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (248 г), полученного на стадии 3, вместо бензил-(1-{{(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил)карбамата.

Эталонный пример 22: трет-Бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-метил-4-{{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (320 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-4-ацетил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (580 мг) вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-метил-4-[(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (180 мг) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-4-метил-4-{{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата (320 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-{{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (107 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-метил-4-[(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (180 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 23: трет-Бутил-{{(1R,3s)-3-[(1S)-1-аминоэтил]циклобутил}карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-{{(1s,3s)-3-[метокси(метил)карбамоил]циклобутил}карбамата

Искомое соединение (44,7 г) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием (1s,3s)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутан-1-карбоновой кислоты (36,3 г) вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты. MS (m/z): 259,6 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1s,3s)-3-ацетилциклобутил]карбамата

Искомое соединение (33,8 г) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-{{(1s,3s)-3-[метокси(метил)карбамоил]циклобутил}карбамата (44,7 г), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-{{(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-[(1s,3s)-3-{{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклобутил}карбамата

Искомое соединение (24 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1s,3s)-3-ацетилциклобутил]карбамата (32,8 г), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-{{(1R,3s)-3-[(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]циклобутил}карбамата



Искомое соединение (11,2 г) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1s,3s)-3-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклобутил]карбамата (23,4 г), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата.

[Стадия 5] Получение трет-бутил-{(1R,3s)-3-[(1S)-1-аминоэтил]циклобутил}карбамата

Искомое соединение (7,2 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-{(1R,3s)-3-[(1S)-1-{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклобутил}карбамата (11,2 г), полученного на стадии 4, вместо трет-бутил-(1S)-1-{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 24: трет-Бутил-4-[(1R)-1-амино-2,2,2-трифторэтил]пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-{(1E)-2,2,2-трифтор-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (640 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-4-(трифторацетил)пиперидин-1-карбоксилата (1,26 г) вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Три-втор-бутилборогидрид лития (1 M в THF, 1,6 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-{(1E)-2,2,2-трифтор-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата (300 мг), полученного на стадии 1, в THF (8 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (133 мг).

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-[(1R)-1-амино-2,2,2-трифторэтил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (76 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (133 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 25: трет-Бутил-4-[(1S)-1-амино-2,2,2-трифторэтил]пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Борогидрид натрия (30 мг) при  $-50^{\circ}\text{C}$  добавляли к раствору трет-бутил-4-[(1E)-2,2,2-трифтор-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата (300 мг), полученного в эталонном примере 24, стадия 1, в THF (8 мл) и воде (0,16 мл) и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (111 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-амино-2,2,2-трифторэтил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (67 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (111 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-(1S)-1-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[0348] Эталонный пример 26: трет-Бутил-6-[(1S)-1-аминоэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-6-[(E)-{[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

Искомое соединение (371 мг) получали, как описано в эталонном примере 8, стадия 1, с использованием трет-бутил-6-формил-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (400 мг) вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата. MS (m/z): 329,6 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение трет-бутил-6-[(1S)-1-{[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Искомое соединение (364 мг) получали, как описано в эталонном примере 20, стадия 2, с использованием трет-бутил-6-[(E)-{[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (371 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-2-[(E)-{[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-6-[(1S)-1-аминоэтил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

Искомое соединение (239 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-6-[(1S)-1-{[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (364 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. MS (m/z): 241,2 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 27: трет-Бутил-4-[(1R)-1-амино-2-фторэтил]пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(E)-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (10,9 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (10 г) вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1R)-2-(бензолсульфонил)-2-фтор-1-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Бис(триметилсилил)амид лития (1,1 М в THF, 2,5 мл) по каплям добавляли к раствору трет-бутил-4-[(E)-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата (800 мг), полученного на стадии 1, и фторметилфенилсульфона (462 мг) в THF (13 мл) при  $-80^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,26 г). MS (m/z): 491,7 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-[(1R)-2-фтор-1-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Магний (1,2 г) добавляли к раствору трет-бутил-4-[(1R)-2-(бензолсульфонил)-2-фтор-1-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (1,2 г), полученного на стадии 2, в метаноле (24 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (283 мг).

[Стадия 4] Получение трет-бутил-4-[(1R)-1-амино-2-фторэтил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (201 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[(1R)-2-фтор-1-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (283 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-(1S)-1-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 28: трет-Бутил-{(1R,3S)-3-[(1S)-1-аминоэтил]-2,2-диметилциклобутан}карбамат

[Стадия 1] Получение метил-(1S,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутан-1-карбоксилата

Йодметан (15,1 мл) добавляли к суспензии (1S,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты (34,3 г) и карбоната цезия (78,8 г) в DMF (300 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. К раствору реакционной смеси добавляли воду и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (37,2 г).

[Стадия 2] Получение метил-(1S,3R)-3-ацетамид-2,2-диметилциклобутан-1-карбоксилата

Метил-(1S,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутан-1-карбоксилат (15,0 г), полученный на стадии 1, растворяли в DME (250 мл) и к раствору добавляли азид натрия (15,9 г) при перемешивании при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона. Затем к смеси по каплям добавляли метансульфовую кислоту (63,4 мл) и смесь перемешивали в течение 15 ч при повышении температуры от  $-78^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры. Раствор реакционной смеси нейтрализовывали путем проводимого по каплям добавления 28% водного раствора аммиака при охлаждении льдом и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом магния и затем растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (15,0 г).

[Стадия 3] Получение (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты

4 М Хлористоводородную кислоту (164 мл) добавляли к метил-(1S,3R)-3-ацетамид-2,2-диметилциклобутан-1-карбоксилату (32,7 г), полученному на стадии 2, и смесь перемешивали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 8 ч. При охлаждении льдом раствор реакционной смеси нейтрализовывали путем добавления 13 М водного раствора гидроксида натрия (50 мл), затем к раствору реакционной смеси добавляли DMF (180 мл), TEA (45,7 мл) и  $\text{Woc}_2\text{O}$  (41,4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. 5% Хлористоводородную кислоту добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (39,4 г).

[Стадия 4] Получение трет-бутил-[(1R,3S)-3-[метокси(метил)карбамоил]-2,2-диметилциклобутил}карбамата

Искомое соединение (33,4 г) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты (39,4 г), полученного на стадии 3, вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 5] Получение трет-бутил-[(1R,3S)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил}карбамата

Искомое соединение (3,2 г) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-{(1R,3S)-3-[метокси(метил)карбамоил]-2,2-диметилциклобутил}карбамата (8,0 г), полученного на стадии 4, вместо трет-бутил-{(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 6] Получение трет-бутил-[(1R,3S)-2,2-диметил-3-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклобутил]карбамата

Искомое соединение (2,2 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1R,3S)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]карбамата (3,2 г), полученного на стадии 5, вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 7] Получение трет-бутил-{(1R,3S)-2,2-диметил-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклобутил}карбамата

Искомое соединение (760 мг) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1R,3S)-2,2-диметил-3-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклобутил]карбамата (2,2 г), полученного на стадии 6, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата.

[Стадия 8] Получение трет-бутил-{(1R,3s)-3-[(1S)-1-аминоэтил]-2,2-диметилциклобутил}карбамата

Искомое соединение (520 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-{(1R,3S)-2,2-диметил-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклобутил}карбамата (760 мг), полученного на стадии 7, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 29: (1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этан-1-амин

[Стадия 1] Получение (R)-N-{(E)-[(1R,5S,8r)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамид

Искомое соединение (133 мг) и (R)-N-{(E)-[(1R,5S,8s)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамид (397 мг) получали, как описано в эталонном примере 8, стадия 1, с использованием 3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбальдегида (791 мг) (например, синтезированного по методике, описанной в WO2006035303 A1) вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата и очистки полученного остатка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. MS (m/z): 333,3 [M+H]<sup>+</sup>

Искомое соединение: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,92 (d, 1H), 7,34-7,19 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,17 (s, 9H)

(R)-N-{(E)-[(1R,5S,8s)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамид: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,42 (d, 1H), 7,32-7,17 (m, 5H),

3,47 (s, 2H), 2,64 (q, 1H), 2,56-2,47 (m, 4H), 2,45-2,37 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,22 (s, 9H)

[Стадия 2] Получение (R)-N-{(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этил}-2-метилпропан-2-сульфинамида

Искомое соединение (124 мг) получали, как описано в эталонном примере 20, стадия 2, с использованием (R)-N-{(E)-[(1R,5S,8r)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамида (133 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-2-[(E)-{[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 3] Получение (1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этан-1-амина

Искомое соединение (92 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием (R)-N-{(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этил}-2-метилпропан-2-сульфинамида (124 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 30: (1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-Бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этан-1-амин

[Стадия 1] Получение (R)-N-{(1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этил}-2-метилпропан-2-сульфинамида

Искомое соединение (280 мг) получали, как описано в эталонном примере 20, стадия 2, с использованием (R)-N-{(E)-[(1R,5S,8s)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамида (397 мг), полученного в эталонном примере 29, стадия 1 вместо трет-бутил-2-[(E)-{[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение (1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этан-1-амина

Искомое соединение (201 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием (R)-N-{(1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этил}-2-метилпропан-2-сульфинамида (280 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-(1S)-1-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[0349] Эталонный пример 31: трет-Бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]азепан-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(E)-{[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]азепан-1-карбоксилата

Искомое соединение (524 мг) получали, как описано в эталонном примере 8, стадия 1, с использованием трет-бутил-4-формилазепан-1-карбоксилата (600 мг) вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]азепан-1-карбоксилата

Искомое соединение (450 мг) получали, как описано в эталонном примере 20, стадия 2, с использованием трет-бутил-4-[(E)-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]азепан-1-карбоксилата (524 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-2-[(E)-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]азепан-1-карбоксилата

Искомое соединение (281 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[(1S)-1-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]азепан-1-карбоксилата (450 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата. MS (m/z): 243,3 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 32: {(1r,4r)-4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]циклогексил}метилтрифторметансульфонат

Трифторметансульфоновый ангидрид (1,35 мл) по каплям добавляли к раствору трет-бутил-[(1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил]карбамата (1,72 г) и пиридина (0,73 мл) в дихлорметане (75 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (2,43 г).

Эталонный пример 33: трет-Бутил-5-[(1S)-1-аминоэтил]азокан-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-5-формилазокан-1-карбоксилата

Трет-бутоксид калия (1 М в THF, 1,98 мл) добавляли к смеси трет-бутил-5-охоазосане-1-карбоксилата (225 мг), (метоксиметил)трифенилфосфонийхлорида (679 мг) и THF (8 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту (3,96 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, затем растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (238 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-5-[(E)-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]азокан-1-карбоксилата

Искомое соединение (238 мг) получали, как описано в эталонном примере 8, стадия 1, с использованием трет-бутил-5-формилазокан-1-карбоксилата (238 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]карбамата. MS (m/z): 345,6 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 3] Получение трет-бутил-5-[(1S)-1-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]азокан-1-карбоксилата

Искомое соединение (255 мг) получали, как описано в эталонном примере 20, стадия 2, с использованием трет-бутил-5-[(E)-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]азокан-1-карбоксилата (238 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-2-[(E)-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-5-[(1S)-1-аминоэтил]азокан-1-карбоксилат

Искомое соединение (140 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-5-[(1S)-1-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]азокан-1-карбоксилата (255 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-(1S)-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Эталонный пример 34: трет-Бутил-[(1S,3R)-3-(аминометил)-2,2-диметилциклобутил]карбамат

[Стадия 1] Получение бензил-{{(1R,3S)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил}метил}карбамата

TEA (6,6 мл) и дифенилфосфорилазид (8,2 мл) добавляли к суспензии [(1S,3S)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]уксусной кислоты (5,80 г) в толуоле (63 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли бензиловый спирт (3,9 мл) и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 5 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (7,20 г).

[Стадия 2] Получение бензил-{{(1R,3S)-3-ацетамид-2,2-диметилциклобутил}метил}карбамата

Искомое соединение (5,28 г) получали, как описано в эталонном примере 28, стадия 2, с использованием бензил-{{(1R,3S)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил}метил}карбамата (7,19 г), полученного на стадии 1, вместо метил-(1S,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутан-1-карбоксилата.

[Стадия 3] Получение N-[(1S,3R)-3-(аминометил)-2,2-диметилциклобутил]ацетамида

Искомое соединение (3,23 г) получали, как описано в эталонном примере 2, стадия 5, с использованием бензил-{{(1R,3S)-3-ацетамид-2,2-диметилциклобутил}метил}карбамата (5,28 г), полученного на стадии 2, вместо бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение N-{{(1S,3R)-3-[(добензиламино)метил]-2,2-диметилциклобутил}ацетамида



Искомое соединение (2,48 г) получали, как описано в эталонном примере 13, стадия 1, с использованием N-[(1S,3R)-3-(аминометил)-2,2-диметилциклобутил]ацетамида (1,60 г), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил]карбаматгидрохлорида.

[Стадия 5] Получение трет-бутил-{(1S,3R)-3-[(дибензиламино)метил]-2,2-диметилциклобутил}карбамата

Искомое соединение (2,54 г) получали, как описано в эталонном примере 28, стадия 3, с использованием N-{(1S,3R)-3-[(дибензиламино)метил]-2,2-диметилциклобутил}ацетамида (2,48 г), полученного на стадии 4, вместо метил-(1S,3R)-3-ацетамид-2,2-диметилциклобутан-1-карбоксилата.

[Стадия 6] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-3-(аминометил)-2,2-диметилциклобутил]карбамата

Искомое соединение (1,29 г) получали, как описано в эталонном примере 2, стадия 5, с использованием трет-бутил-{(1S,3R)-3-[(дибензиламино)метил]-2,2-диметилциклобутил}карбамата (2,54 г), полученного на стадии 5, вместо бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 35: N-[(1R,3S)-3-(аминометил)-2,2-диметилциклобутил]ацетамид

[Стадия 1] Получение бензил-{[(1S,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]метил}карбамата

Искомое соединение (13,6 г) получали, как описано в эталонном примере 34, стадия 1, с использованием [(1R,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]уксусной кислоты (10,0 г) вместо [(1S,3S)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение бензил-{[(1S,3R)-3-ацетамид-2,2-диметилциклобутил]метил}карбамат

Искомое соединение (10,6 г) получали, как описано в эталонном примере 28, стадия 2, с использованием бензил-{[(1S,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутил]метил}карбамата (13,6 г), полученного на стадии 1, вместо метил-(1S,3R)-3-ацетил-2,2-диметилциклобутан-1-карбоксилата.

[Стадия 3] Получение N-[(1R,3S)-3-(аминометил)-2,2-диметилциклобутил]ацетамид

Искомое соединение (6,5 г) получали, как описано в эталонном примере 2, стадия 5, с использованием бензил-{[(1S,3R)-3-ацетамид-2,2-диметилциклобутил]метил}карбамата (10,6 г), полученного на стадии 2, вместо бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

[0350] Эталонный пример 36: трет-Бутил-{(1S,4r)-4-[(1S)-1-аминопропил]циклогексил}карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1r,4r)-4-пропаноилциклогексил]карбамата

Искомое соединение (450 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием этилмагнийбромида вместо метилмагнийбромида.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]пропанамидоил}циклогексил]карбамата

Искомое соединение (300 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1r,4r)-4-пропаноилциклогексил]карбамата (450 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-{(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}пропил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (115 мг) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]пропанамидоил}циклогексил]карбамата (300 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-{(1S,4r)-4-[(1S)-1-аминопропил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (70 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-{(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}пропил]циклогексил}карбамата (112 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 37: трет-Бутил-{3-[(1S)-1-аминоэтил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-{3-[метокси(метил)карбамоил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамата

Искомое соединение (960 мг) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (850 мг) вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-(3-ацетилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата

Искомое соединение (790 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-{3-[метокси(метил)карбамоил]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамата (960 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-(3-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата

Искомое соединение (493 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-(3-ацетилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (500 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил- $\{3-[(1S)-1-[(S)-2\text{-метилпропан-2-сульфинил}]\text{амино}]\text{этил}\}$ бицикло[1.1.1]пентан-1-ил} карбамата

Искомое соединение (444 мг) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил- $\{3-[(1E)-N-[(S)-2\text{-метилпропан-2-сульфинил}]\text{этанимидоил}]\}$ бицикло[1.1.1]пентан-1-ил} карбамата (493 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил- $\{(1r,4r)\text{-}4-[(1E)-N-[(S)-2\text{-метилпропан-2-сульфинил}]\text{этанимидоил}]\}$ циклогексил} карбамата.

[Стадия 5] Получение трет-бутил- $\{3-[(1S)-1\text{-аминоэтил}]\}$ бицикло[1.1.1]пентан-1-ил} карбамата

Искомое соединение (302 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил- $\{3-[(1S)-1-[(S)-2\text{-метилпропан-2-сульфинил}]\text{амино}]\}$ этил}бицикло[1.1.1]пентан-1-ил} карбамата (444 мг), полученного на стадии 4, вместо трет-бутил- $\{(1S)-1-[(S)-2\text{-метилпропан-2-сульфинил}]\text{амино}\}$ -7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 38: трет-Бутил- $\{4-[(1S)-1\text{-аминоэтил}]\}$ кубан-1-ил} карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил- $\{4-[\text{метокси(метил)карбамоил}]\}$ кубан-1-ил} карбамата

Искомое соединение (440 мг) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием 4- $\{[(\text{трет-бутоксикарбонил}]\text{амино}]\}$ кубан-1-карбоновой кислоты вместо  $\{(3S)-1-[(\text{трет-бутоксикарбонил}]\text{пирролидин-3-ил}]\}$ уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил- $\{4\text{-ацетилкубан-1-ил}\}$  карбамата

Искомое соединение (358 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил- $\{4-[\text{метокси(метил)карбамоил}]\}$ кубан-1-ил} карбамата (440 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил- $\{(1r,4r)\text{-}4-[\text{метокси(метил)карбамоил}]\}$ циклогексил} карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил- $\{4-[(1E)-N-[(S)-2\text{-метилпропан-2-сульфинил}]\text{этанимидоил}]\}$ кубан-1-ил} карбамата

Искомое соединение (427 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил- $\{4\text{-ацетилкубан-1-ил}\}$  карбамата (358 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил- $\{4-[(1S)-1-[(S)-2\text{-метилпропан-2-сульфинил}]\text{амино}]\}$ этил}кубан-1-ил} карбамата

Искомое соединение (361 мг) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил- $\{4-[(1E)-N-[(S)-2\text{-метилпропан-2-сульфинил}]\text{этанимидоил}]\}$ кубан-1-ил} карбамата (427 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил- $\{(1r,4r)\text{-}4-[(1E)-N-[(S)-2\text{-метилпропан-2-сульфинил}]\text{этанимидоил}]\}$ циклогексил} карбамата.

[Стадия 5] Получение трет-бутил- $\{4-[(1S)-1\text{-аминоэтил}]\}$ кубан-1-ил} карбамата

Искомое соединение (259 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил- $\{4-[(1S)-1-[(S)-2\text{-метилпропан-2-}$

сульфинил]амино}этил]кубан-1-ил}карбамата (361 мг), полученного на стадии 4, вместо трет-бутил-(1S)-1-[[S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 39: трет-Бутил-{4-[(1S)-1-аминоэтил]бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-{4-[метокси(метил)карбамоил]бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}карбамата

Искомое соединение (231 мг) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (255 мг) вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-(4-ацетилбицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата

Искомое соединение (183 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-{4-[метокси(метил)карбамоил]бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}карбамата (231 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-((1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-{4-[(1S)-1-[[S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}карбамата

(S)-(-)-2-Метил-2-пропансульфинамид (219 мг) и тетраэтилортотитанат (494 мг) добавляли к трет-бутил-(4-ацетилбицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамату (183 мг), полученному на стадии 2, и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Затем к смеси добавляли THF (4 мл), к смеси при -50°C добавляли борогидрид натрия (55 мг) и смесь перемешивали в течение 4 ч при повышении температуры до комнатной температуры. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и к нему добавляли воду. Раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (130 мг).

[Стадия 4] Получение трет-бутил-{4-[(1S)-1-аминоэтил]бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}карбамата

Искомое соединение (90 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-{4-[(1S)-1-[[S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}карбамата (130 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-(1S)-1-[[S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 40: трет-Бутил-((1S,4r)-4-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}метилкарбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-((1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}метилкарбамата

Искомое соединение (1,68 г) получали, как описано в эталонном примере 13, стадия 2, с использованием трет-бутил-((1r,4r)-4-

[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата (2,0 г) вместо трет-бутил-{(1r,4r)-4-[(дибензиламино)метил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]метилкарбамата

Искомое соединение (1,35 г) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-{(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}метилкарбамата (1,68 г), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-{(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутилметил[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата

Искомое соединение (1,69 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1r,4r)-4-ацетилциклогексил]метилкарбамата (1,35 г), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение трет-бутилметил{(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (1,5 г) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутилметил[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата (1,69 г), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата.

[Стадия 5] Получение трет-бутил-{(1S,4r)-4-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}метилкарбамата

Искомое соединение (880 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутилметил{(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклогексил}карбамата (1,5 г), полученного на стадии 4, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[0351] Эталонный пример 41: трет-Бутил-{(1S,3R)-3-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-{(1S,3R)-3-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (1,50 г) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием (1R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексан-1-карбоновой кислоты (1,23 г) вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-3-ацетилциклогексил]карбамата

Искомое соединение (850 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-{(1S,3R)-3-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата (1,50 г), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-{(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-3-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата

Искомое соединение (700 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1S,3R)-3-ацетилциклогексил]карбамата (850 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклогексил}карбамат

Искомое соединение (555 мг) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1S,3R)-3-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата (700 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата.

[Стадия 5] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-3-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (250 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(1S,3R)-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклогексил}карбамата (555 мг), полученного на стадии 4, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 42: трет-Бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}этилкарбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-(дибензиламино)этил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (1,72 г) получали, как описано в эталонном примере 13, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}карбамата (1,0 г), полученного в эталонном примере 7, стадия 3 вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил]карбаматгидрохлорида.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-(дибензиламино)этил]циклогексил}этилкарбамат

Искомое соединение (170 мг) получали, как описано в эталонном примере 13, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-(дибензиламино)этил]циклогексил}карбамата (400 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[(дибензиламино)метил]циклогексил}карбамата и йодэтана вместо йодметана.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}этилкарбамата

Искомое соединение (95 мг) получали, как описано в эталонном примере 2, стадия 5, с использованием трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-(дибензиламино)этил]циклогексил}этилкарбамата (170 мг), полученного на стадии 2,

вместо бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 43: трет-Бутил-{(1R,3S)-3-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-{(1R,3S)-3-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (1,33 г) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексан-1-карбоновой кислоты (1,1 г) вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1R,3S)-3-ацетилциклогексил]карбамата

Искомое соединение (780 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-{(1R,3S)-3-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата (1,33 г), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-{(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-[(1R,3S)-3-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата

Искомое соединение (883 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1R,3S)-3-ацетилциклогексил]карбамата (777 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-{(1R,3s)-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (630 мг) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1R,3S)-3-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата (883 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата.

[Стадия 5] Получение трет-бутил-{(1R,3S)-3-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}карбамата

Искомое соединение (375 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-{(1R,3S)-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклогексил}карбамата (630 мг), полученного на стадии 4, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 44: трет-Бутил-{(1R,3S)-3-[(1S)-1-аминоэтил]циклопентил}карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-{(1R,3S)-3-[метокси(метил)карбамоил]циклопентил}карбамата

Искомое соединение получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием (1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопентан-1-карбоновой кислоты вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1R,3S)-3-ацетилциклопентил]карбамата

Искомое соединение получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1R,3S)-3-[метокси(метил)карбамоил]циклопентил}карбамата, полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-[(1R,3S)-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклопентил}карбамата

Искомое соединение (336 мг) получали, как описано в эталонном примере 39, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(1R,3S)-3-ацетилциклопентил]карбамата (368 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(4-ацетилбицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-[(1R,3S)-3-[(1S)-1-аминоэтил]циклопентил}карбамата

Искомое соединение (225 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(1R,3S)-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклопентил}карбамата (336 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 45: трет-Бутил-[(1S,3R)-3-[(1S)-1-аминоэтил]циклопентил}карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-3-[метокси(метил)карбамоил]циклопентил}карбамата

Искомое соединение получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием (1R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопентан-1-карбоновой кислоты вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-3-ацетилциклопентил]карбамата

Искомое соединение получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1S,3R)-3-[метокси(метил)карбамоил]циклопентил}карбамата, полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-[(1S,3R)-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклопентил}карбамата

Искомое соединение (215 мг) получали, как описано в эталонном примере 39, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(1S,3R)-3-ацетилциклопентил]карбамата (314 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(4-ацетилбицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата.



[Стадия 4] Получение трет-бутил-{(1S,3R)-3-[(1S)-1-аминоэтил]циклопентил}карбамата

Искомое соединение (135 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-{(1S,3R)-3-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]циклопентил}карбамата (215 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[0352] Эталонный пример 46: трет-Бутил-4-[(1S)-1-амино-2-фторэтил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(1R)-2-(бензолсульфонил)-2-фтор-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (1,33 г) получали, как описано в эталонном примере 27, стадия 2, с использованием трет-бутил-4-фтор-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (900 мг), полученного в эталонном примере 12, стадия 2 вместо трет-бутил-4-[(E)-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-фтор-4-[(1S)-2-фтор-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (300 мг) получали, как описано в эталонном примере 27, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[(1R)-2-(бензолсульфонил)-2-фтор-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,33 г), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-4-[(1R)-2-(бензолсульфонил)-2-фтор-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-амино-2-фторэтил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (165 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-фтор-4-[(1S)-2-фтор-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 47: трет-Бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат или трет-бутил-(3R,4R)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (4,62 г) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (цис/транс=4/1, 4,1 г) (например, синтезированной по методике, описанной в WO2010/013037 A1) вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-ацетил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (3,98 г) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-4-[метокси(метил)карбамоил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (4,62 г), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил]карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-(3S,4S)-3-метил-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата или трет-бутил-(3R,4R)-3-метил-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата

(S)-(-)-2-Метил-2-пропансульфинамид (1,04 г) и тетраэтилортотитанат (3,27 г) добавляли к трет-бутил-4-ацетил-3-метилпиперидин-1-карбоксилату (1,45 г), полученного на стадии 2 и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и к нему добавляли воду. Раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (683 мг) и трет-бутил-(3R,4R)-3-метил-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилат (609 мг). Стереохимическую конфигурацию определяли (необязательно) по биологической активности и установленному структурному сходству.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-(3S,4S)-3-метил-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (426 мг) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-(3S,4S)-3-метил-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата (683 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата.

[Стадия 5] Получение трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (291 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-(3S,4S)-3-метил-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (426 мг), полученного на стадии 4, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 48: трет-Бутил-(3R,4R)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат или трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-(3R,4R)-3-метил-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (350 мг) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-(3R,4R)-3-метил-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата (609 мг), полученного в эталонном

примере 47, стадия 3 вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата.

[Стадия 5] Получение трет-бутил-(3R,4R)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (237 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-(3R,4R)-3-метил-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (350 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 49: трет-Бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[метокси(метил)карбамоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (73,5 г) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием 1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (57,8 г) вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-ацетил-2-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (54,7 г) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-4-[метокси(метил)карбамоил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (73,5 г), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил]карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-2-метил-4-[(1S)-1-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

(R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфинамид (35,7 г) и тетраизопропилортотитанат (193 г) последовательно добавляли к трет-бутил-4-ацетил-2-метилпиперидин-1-карбоксилату (54,7 г), полученному на стадии 2, и смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Затем к смеси добавляли THF (453 мл), к смеси при -78°C добавляли три-втор-бутилборгидрид лития (1 М в THF, 453 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при повышении температуры от -78°C до комнатной температуры. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и к нему добавляли воду. Раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (85 г).

[Стадия 4] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (39,5 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-2-метил-4-[(1S)-1-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (85 г), полученного на стадии 3,

вместо трет-бутил-(1S)-1-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 50: 2-Амино-3,7-ангидро-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4,5,6-пентадезоксид-L-арабиногептита

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(3R,6S)-6-[метокси(метил)карбамоил]оксан-3-ил]карбамата

Искомое соединение получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием 2,6-ангидро-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,4,5-тридезоксид-L-эритрогексоновой кислоты вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(3R,6S)-6-ацетилоксан-3-ил]карбамата

Искомое соединение (450 мг) получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(3R,6S)-6-[метокси(метил)карбамоил]оксан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[метокси(метил)карбамоил]циклогексил]карбамата.

[Стадия 3] Получение 3,7-ангидро-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4,5,6-пентадезоксид-2-[[R]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-L-арабиногептита

Искомое соединение (240 мг) получали, как описано в эталонном примере 49, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(3R,6S)-6-ацетилоксан-3-ил]карбамата (450 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-4-ацетил-2-метилпиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение 2-амино-3,7-ангидро-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4,5,6-пентадезоксид-L-арабиногептита

Искомое соединение (90 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием 3,7-ангидро-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4,5,6-пентадезоксид-2-[[R]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-L-арабиногептита (240 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-(1S)-1-[[S]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[0353] Эталонный пример 51: трет-Бутил-(3S,4R)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата

Хлорид водорода (2 М в метаноле, 4 мл) добавляли к раствору [(3S,4R)-1-бензил-3-фторпиперидин-4-ил]метанола (1,2 г) (например, синтезированного по методике, описанной в WO2006/069287 A1) в метаноле (20 мл). После дегазирования к смеси при перемешивании при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли 10% Pd-C (500 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода при умеренном давлении (0,4 МПа) в течение ночи. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и  $\text{Woc}_2\text{O}$  (1,9 мл) добавляли к раствору реакционной смеси и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывали, затем фильтрат разбавляли этилацетатом и органический слой промывали насыщенным

рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (900 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-[(E)-{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата

2-Гидрокси-2-азаадамantan (29 мг) и йодбензолдиацетат (2,46 г) добавляли к раствору трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (890 мг), полученного на стадии 1, в дихлорметане (7,6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC насыщенный водный раствор карбонат натрия и насыщенный водный раствор тиосульфат натрия добавляли к раствору реакционной смеси и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Раствор реакционной смеси экстрагировали дихлорметаном и растворитель удаляли при пониженном давлении. Раствор (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (694 мг) в дихлорметане (7,6 мл) добавляли к полученному остатку и тетраизопропилортотитанат (3,3 мл) добавляли к смеси при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и к нему добавляли воду. Раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (575 мг).

[Стадия 3] Получение трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-[(1S)-1-{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (353 мг) получали, как описано в эталонном примере 20, стадия 2, с использованием трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-[(E)-{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]пиперидин-1-карбоксилата (575 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-2-[(E)-{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}метил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-(3S,4R)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (250 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-[(1S)-1-{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (353 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 52: трет-Бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-этилпиперидин-1-карбоксилат или трет-бутил-(3R,4R)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-этилпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты

Метил-3-этинилпиридин-4-карбоксилат (876 мг) растворяли в метаноле (10,9 мл). После дегазирования к раствору добавляли 2 М хлористоводородную кислоту (4,1 мл) и оксид платины(IV) (87,6 мг) при перемешивании при комнатной температуре в атмосфере аргона и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода при умеренном давлении (0,4 МПа) в течение ночи. Раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка) и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку последовательно добавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (1,87 мл) и 2 М водный раствор гидроксида натрия (16,3 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Хлористоводородную кислоту добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, затем растворитель удаляли при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли гексан для суспендирования остатка и осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (870 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-3-этил-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (960 мг) получали, как описано в эталонном примере 14, стадия 1, с использованием 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (870 мг), полученной на стадии 1, вместо [(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]уксусной кислоты.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-ацетил-3-этилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение получали, как описано в эталонном примере 3, стадия 1, с использованием трет-бутил-3-этил-4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-4-ацетил-3-этилпиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-(3S,4S)-3-этил-4-[(1E)-N-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил]пиперидин-1-карбоксилата или трет-бутил-(3R,4R)-3-этил-4-[(1E)-N-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (490 мг) и трет-бутил-(3R,4R)-3-этил-4-[(1E)-N-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил]пиперидин-1-карбоксилат (430 мг) получали, как описано в эталонном примере 47, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-ацетил-3-этилпиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-4-ацетил-3-этилпиперидин-1-карбоксилата. Стереохимическую конфигурацию определяли (необязательно) по биологической активности и установленному структурному сходству.

[Стадия 5] Получение трет-бутил-(3S,4S)-3-этил-4-[(1S)-1-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(3S,4S)-3-этил-4-[(1E)-N-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил]пиперидин-1-карбоксилат (490 мг), полученный на стадии 4, растворяли в THF (6,8 мл) и к раствору добавляли три-втор-бутилборогидрид лития (1 М в THF, 2,7 мл) при -78°C и смесь перемешивали при повышении температуры от -78°C до комнатной температуры. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC

насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (472 мг).

[Стадия 6] Получение трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-этилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (240 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-(3S,4S)-3-этил-4-[(1S)-1-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (472 мг), полученного на стадии 5, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 53: трет-Бутил-(3R,4R)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-этилпиперидин-1-карбоксилат или трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-этилпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-(3R,4R)-3-этил-4-[(1E)-N-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (352 мг) получали, как описано в эталонном примере 52, стадия 5, с использованием трет-бутил-(3R,4R)-3-этил-4-[(1E)-N-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата (430 мг), полученного в эталонном примере 52, стадия 4, вместо трет-бутил-(3S,4S)-3-этил-4-[(1E)-N-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 5] Получение трет-бутил-(3R,4R)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-этилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (190 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-(3R,4R)-3-этил-4-[(1E)-N-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата (352 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Эталонный пример 54: трет-Бутил-4-[(1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил]пиперазин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(1s,3s)-3-(метоксикарбонил)циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата

Метил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилат (1,0 г) растворяли в дихлорметане (31 мл), к раствору добавляли 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин (1,7 г), к смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3,3 г) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (2,0 г). MS (m/z): 299,2 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата

Борогидрид натрия (101 мг) добавляли к раствору трет-бутил-4-[(1s,3s)-3-(метоксикарбонил)циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг), полученного на стадии 1, в метаноле (1,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (125 мг). MS (m/z): 271,2 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 55: трет-Бутил-4-[(1S)-1-[(2-гидроксиэтил)(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил]пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-[(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил]пиперидин-1-карбоксилата

2-Нитробензолсульфонилхлорид (1,07 г) добавляли к смеси трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г), бикарбоната натрия (736 мг), воды (9 мл) и THF (9 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали водой и насыщенным рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, затем растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (860 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-[(2-гидроксиэтил)(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил]пиперидин-1-карбоксилата

2-Бромэтанол (598 мг) и карбонат калия (662 мг) добавляли к раствору трет-бутил-4-[(1S)-1-[(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил]пиперидин-1-карбоксилата (330 мг), полученного на стадии 1, в NMP (1,6 мл) и смесь перемешивали при 80°C. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (100 мг).

Эталонный пример 56: трет-Бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(2-гидроксиэтил)(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил]циклогексил]карбамат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил]циклогексил]карбамата

Искомое соединение (1,41 г) получали, как описано в эталонном примере 55, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-



аминоэтил]циклогексил}карбамата (1,0 г), полученного в эталонном примере 7, стадия 3 вместо трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(2-гидроксиэтил)(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил}циклогексил]карбамата

Искомое соединение (140 мг) получали, как описано в эталонном примере 55, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил}циклогексил]карбамата (200 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-4-[(1S)-1-[(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил}пиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 57: трет-Бутил-4-[(1S)-1-[(2-гидроксипропил)](S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (106 г) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 1, с использованием трет-бутил-4-ацетилпиперидин-1-карбоксилата (73,2 г) вместо трет-бутил-1-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (91 г) получали, как описано в эталонном примере 7, стадия 2, с использованием трет-бутил-4-[(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}пиперидин-1-карбоксилата (90 г), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[(1E)-N-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]этанимидоил}циклогексил]карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]](проп-2-ен-1-ил)амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (1,54 г) получали, как описано в эталонном примере 13, стадия 2, с использованием трет-бутил-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г), полученного в эталонном примере 57, стадия 2, и аллилбромидом.

[Стадия 4] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-[(2-гидроксипропил)](S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

$\text{NH}_3$ -THF (0,9 M в THF, 3 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-[(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]](проп-2-ен-1-ил)амино}этил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг), полученного на стадии 3, в THF (2,7 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Затем тетрагидрат пербората натрия (1,03 г) добавляли к смеси и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали насыщенным рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (77 мг) и его изомер, трет-бутил-4-[(1S)-1-[(3-

гидроксипропил)[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилат (271 мг).

Эталонный пример 58: трет-Бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(2-гидроксипропил)(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил}циклогексил]карбамат

трет-Бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(2-гидроксиэтил)(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил}циклогексил]карбамат (240 мг), полученный в эталонном примере 56, стадия 2, пропиленоксид (98 мг), карбонат калия (155 мг) и DMF (1,1 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (71 мг).

Эталонный пример 59: Этил-3-({4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}амино)-4-(трифторметил)бензоат

Толуол (2 мл) добавляли к этил-3-йод-4-(трифторметил)бензоату (145 мг), трет-бутил-(4-аминобутил)карбамату (91 мг), BINAP (55 мг), карбонату цезия (286 мг) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 мг). После дегазирования смесь перемешивали при 110°C в атмосфере аргона в течение 12 ч. Раствор реакционной смеси охлаждали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (135 мг).

Эталонный пример 69: Метил-4-(4-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}пиперидин-1-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-индазол-6-карбоксилат

[Стадия 1] Получение метил-4-бром-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-индазол-6-карбоксилата

2-(Хлорметокси)этилтриметилсилан (1,1 мл) добавляли к смеси метил-4-бром-1H-индазол-6-карбоксилата (1,58 г), карбоната калия (942 мг) и DMF (12 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали водой и насыщенным рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, затем растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (1,01 г).

[Стадия 2] Получение метил-4-(4-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}пиперидин-1-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-индазол-6-карбоксилата

Искомое соединение (52 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием метил-4-бром-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-индазол-6-карбоксилата (80 мг), полученного на стадии 1, вместо этил-3-йод-4-(трифторметил)бензоата и трет-бутил-[2-(пиперидин-4-ил)этил]карбамата вместо трет-бутил-(4-аминобутил)карбамата.

Эталонный пример 74: Этил-3'-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-6-хлор[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат

1,4-Диоксан (3 мл) добавляли к этил-4-хлор-3-йодбензоату (150 мг), (3-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}фенил)бороновой кислоте (127 мг), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56 мг) и насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (1 мл). После дегазирования смесь перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали водой и насыщенным рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, затем растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (101 мг).

Эталонный пример 78: трет-Бутил-4-({[5'-(метоксикарбонил)-2'-(трифторметил)]1,1'-бифенил]-4-ил}окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение 4'-гидрокси-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты

Искомое соединение (414 мг) получали, как описано в эталонном примере 74, с использованием метил-3-бром-4-(трифторметил)бензоата (500 мг) вместо этил-4-хлор-3-йодбензоата и (4-гидроксифенил)бороновой кислоты вместо (3-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}фенил)бороновой кислоты.

[Стадия 2] Получение метил-4'-гидрокси-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата

Концентрированную серную кислоту (0,1 мл) добавляли к раствору 4'-гидрокси-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (350 мг), полученной на стадии 1, в метаноле (4 мл) и смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли воду и осадок собирали фильтрованием и сушили и получали искомое соединение (320 мг).

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-({[5'-(метоксикарбонил)-2'-(трифторметил)]1,1'-бифенил]-4-ил}окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата

Бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат (24 мг) добавляли к раствору метил-4'-гидрокси-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (20 мг), полученного на стадии 2, трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилату (22 мг) и PPh<sub>3</sub> (27 мг) в THF (0,7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (20 мг).

Эталонный пример 79: Метил-4'-({(2S)-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропан-2-ил}окси)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат

Искомое соединение (20 мг) получали, как описано в эталонном примере 78, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(2R)-2-гидроксипропил]карбамата вместо трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 81: трет-Бутил-4-{2-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)фенил]этил}пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-{{5-(метоксикарбонил-2-(трифторметил)фенил)этинил}пиперидин-1-карбоксилата

DMF (2 мл) добавляли к метил-3-бром-4-(трифторметил)бензоату (406 мг), трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилату (300 мг), йодиду меди (20 мг), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (83 мг) и ТЕА (2 мл). После дегазирования смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 4 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли водой и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, затем растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (180 мг). MS (m/z): 412,7 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-{{2-[5-(метоксикарбонил-2-(трифторметил)фенил)этил}пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение получали, как описано в эталонном примере 2, стадия 5, с использованием трет-бутил-4-{{5-(метоксикарбонил-2-(трифторметил)фенил)этинил}пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, вместо бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 82: трет-Бутил-4-{{5-(метоксикарбонил-2-(трифторметил)фенил)этинил}пиперидин-1-карбоксилат

Искомое соединение (121 мг) получали, как описано в эталонном примере 81, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1r,4r)-4-этинилциклогексил]карбамата (300 мг) вместо трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 83: Метил-3-(2-{{(1r,4s)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил)-4-(трифторметил)бензоат

Искомое соединение (100 мг) получали, как описано в эталонном примере 1, стадия 2, с использованием метил-3-({(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этинил)-4-(трифторметил)бензоата (126 мг), полученного в эталонном примере 82, вместо трет-бутил[2-метил-2-(пиридин-4-ил)пропил]карбамата.

Эталонный пример 84: Метил-3-[(E)-2-{{5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-диоксан-2-ил}этенил]-4-(трифторметил)бензоат

[Стадия 1] Получение метил-3-[(1E)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4-(трифторметил)бензоата

DMF (7,1 мл) добавляли к метил-3-бром-4-(трифторметил)бензоату (500 мг), диэтилацетатлю акролеина (690 мг), карбонату калия (366 мг), хлориду калия (132 мг), тетрабутилацетату аммония (1,07 г) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 мг). После дегазирования смесь перемешивали при 90°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка) и затем разбавляли этилацетатом и органический слой промывали 2 M хлористоводородной кислотой и насыщенным рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (250 мг).

[Стадия 2] Получение метил-3-{(E)-2-[5-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил]этинил}-4-(трифторметил)бензоата

2-(1,3-Дигидроксипропан-2-ил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (321 мг) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (92 мг) добавляли к раствору метил-3-[(1E)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4-(трифторметил)бензоата (250 мг), полученного на стадии 1, в толуоле (4,8 мл) и смесь перемешивали при 140°C в течение 6 ч. Раствор реакционной смеси охлаждали, затем бикарбонат натрия добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка). Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (291 мг).

[Стадия 3] Получение метил-3-[(E)-2-{5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-диоксан-2-ил}этинил]-4-(трифторметил)бензоата

Гидразинмоногидрат (13 мг) добавляли к раствору метил-3-{(E)-2-[5-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил]этинил}-4-(трифторметил)бензоата (124 мг), полученного на стадии 2, в THF (1,3 мл), смесь перемешивали при 60°C, затем к смеси добавляли гидразинацетат (25 мг) и смесь перемешивали при такой же температуре. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC к смеси добавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (65 мг) и смесь перемешивали при такой же температуре. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и затем органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (71 мг).

Эталонный пример 85: трет-Бутил-4-{(E)-2-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)фенил]этинил}пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(E)-2-(трибутилстаннил)этинил]пиперидин-1-карбоксилата

Гидрированное трибутилолово (334 мг) добавляли к трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилату (200 мг),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (34 мг) и THF (4,8 мл). После дегазирования смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (440 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-{(E)-2-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)фенил]этинил}пиперидин-1-карбоксилату

Толуол (4,8 мл) добавляли к трет-бутил-4-[(E)-2-(трибутилстаннил)этинил]пиперидин-1-карбоксилату (383 мг), полученному на стадии 1, метил-3-бром-4-(трифторметил)бензоату (325 мг), хлориду лития (81 мг) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (55

мг). После дегазирования смесь перемешивали при 110°C в атмосфере аргона в течение ночи. Раствор реакционной смеси охлаждали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (150 мг).

Эталонный	пример	90:	4-Бром-3-(((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)бензойная кислота
[Стадия	1]	Получение	этил-4-бром-3-(((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)бензоата

Искомое соединение (127 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием этил-4-бром-3-йодбензоата (200 мг) вместо этил-3-йод-4-(трифторметил)бензоата и трет-бутил-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]карбамата вместо трет-бутил-(4-аминобутил)карбамата. MS (m/z): 441,2 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия	2]	Получение	4-бром-3-(((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)бензойной кислоты
---------	----	-----------	---

2 М Водный раствор гидроксида натрия (0,43 мл) добавляли к раствору этил-4-бром-3-(((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)бензоата (127 мг), полученного на стадии 1, в этаноле (2 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой и разбавленный раствор нейтрализовывали путем добавления 1 М хлористоводородной кислоты. Полученный осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (52 мг). MS (m/z): 413,2 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный	пример	91:	Метил-3-(((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил)бензоат
-----------	--------	-----	--

DMSO (3 мл) добавляли к метил-3,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоату (160 мг), трет-бутил-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]карбамату (286 мг) и карбонату калия (276 мг) и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и затем органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (100 мг). MS (m/z): 435,3 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный	пример	126:	Этил-2-(((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)метил)амино][1,1'-бифенил]-4-карбоксилат
-----------	--------	------	--

Искомое соединение (47 мг) получали, как описано в эталонном примере 74, с использованием этил-4-бром-3-(((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)метил)амино]бензоата (52 мг), полученного в эталонном примере 123, вместо этил-4-хлор-3-йодбензоата и фенилбороновой кислоты вместо (3-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}фенил)бороновой кислоты. MS (m/z): 453,4 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный	пример	130:	3-(((1S)-1-[1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил)бензойная кислота
-----------	--------	------	---

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-{(1S)-1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилата

NMP (13 мл) добавляли к 5-бром-1,3-дифтор-2-(трифторметил)бензолу (4,8 г), трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилату (3,0 г) и бикарбонату натрия (3,3 г) и смесь перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли водой и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (3,3 г).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-{(1S)-1-[5-циано-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-4-{(1S)-1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилата (2,4 г), полученного на стадии 1, цианида цинка (601 мг) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (591 мг) в DMF (15 мл) дегазировали и затем перемешивали при 120°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали насыщенным рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (2,0 г).

[Стадия 3] Получение 3-((1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты

5,8 М Водный раствор гидроксида натрия (25 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-{(1S)-1-[5-циано-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г), полученного на стадии 2, в этаноле (25 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси нейтрализовывали хлористоводородной кислотой при охлаждении льдом и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,0 г).

Эталонный пример 137: трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-метокси-5-(метоксикарбонил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение метил-4-метокси-3-[(трифторметансульфонил)окси]бензоата

Искомое соединение (850 мг) получали, как описано в эталонном примере 32, с использованием метил-3-гидрокси-4-метоксибензоата (515 мг) вместо трет-бутил-[(1г,4г)-4-(гидроксиметил)циклогексил]карбамата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-{(1S)-1-[2-метокси-5-(метоксикарбонил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (41 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием метил-4-метокси-3-[(трифторметансульфонил)окси]бензоата (100 мг), полученного в эталонном примере 137, стадия 1, вместо этил-3-йод-4-

(трифторметил)бензоата и трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-(4-аминобутил)карбамата. MS (m/z): 449,7 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 142: трет-Бутил-4-[(1S)-1-[2,3-дихлор-6-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил]пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение 4,5-дихлор-2-фтор-3-йодбензойной кислоты

4,5-Дихлор-2-фторбензойную кислоту (500 мг) растворяли в концентрированной серной кислоте (4 мл) и к раствору добавляли N-йодсукцинимид (600 мг) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Раствор реакционной смеси добавляли в воду со льдом и полученный осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (750 мг).

[Стадия 2] Получение метил-4,5-дихлор-2-фтор-3-йодбензоата

Искомое соединение (734 мг) получали, как описано в эталонном примере 78, стадия 2, с использованием 4,5-дихлор-2-фтор-3-йодбензойной кислоты (750 мг), полученной на стадии 1, вместо 4'-гидрокси-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-[2,3-дихлор-6-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (23 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием метил-4,5-дихлор-2-фтор-3-йодбензоата (50 мг), полученного в эталонном примере 142, стадия 2, и трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата. MS (m/z): 449,7 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 147: трет-Бутил-4-[(1S)-1-[3-амино-2-хлор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил]пиперидин-1-карбоксилат

Искомое соединение (16 мг) получали, как описано в эталонном примере 2, стадия 5, с использованием трет-бутил-4-[(1S)-1-[2-хлор-5-(метоксикарбонил)-3-нитроанилино]этил]пиперидин-1-карбоксилата (30 мг), полученного в эталонном примере 146, вместо бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 158: трет-Бутил-4-[(1S)-1-{3-хлор-5-(метоксикарбонил)-2-[(пропан-2-ил)окси]анилино}этил]пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение метил-3-хлор-4-гидрокси-5-йодбензоата

Метил-3-хлор-4-гидроксибензоат (2,0 г) растворяли в дихлорметане (50 мл), к раствору добавляли N-йодсукцинимид (2,5 г) и хлорид титана(IV) (1,85 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (1,65 г).

[Стадия 2] Получение метил-3-хлор-5-йод-4-[(пропан-2-ил)окси]бензоата



2-Бромпропан (276 мг) добавляли к раствору метил-3-хлор-4-гидрокси-5-йодбензоата (350 мг), полученного на стадии 1, и карбонату калия (310 мг) в DMF (3 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 9 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали водой и насыщенным рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (157 мг).

[Стадия 3] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-{3-хлор-5-(метоксикарбонил)-2-[(пропан-2-ил)окси]анилино}этил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (95 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием метил-3-хлор-5-йод-4-[(пропан-2-ил)окси]бензоата (156 мг), полученного на стадии 2, вместо этил-3-йод-4-(трифторметил)бензоата и трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-(4-аминобутил)карбамата.

Эталонный пример 165: трет-Бутил-4-[(1S)-1-[2-хлор-3-циано-5-(метоксикарбонил)анилино]этил]пиперидин-1-карбоксилат

Искомое соединение (20 мг) получали, как описано в эталонном примере 130, стадия 2, с использованием трет-бутил-4-[(1S)-1-[3-бром-2-хлор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил]пиперидин-1-карбоксилата (160 мг), полученного в эталонном примере 152, вместо трет-бутил-4-[(1S)-1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил]пиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 176: Метил-4-бром-1-[[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-1H-индазол-6-карбоксилат

Искомое соединение (122 мг) получали, как описано в эталонном примере 78, стадия 3, с использованием метил-4-бром-1H-индазол-6-карбоксилата (150 мг) вместо метил-4'-гидрокси-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата.

Эталонный пример 181: трет-Бутил-4-[[5-(этоксикарбонил)-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]метил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение этил-3,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоата

DMF (0,1 мл) добавляли к раствору 3,5-дифтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (2,0 г) в дихлорметане (40 мл), к смеси по каплям добавляли оксалилхлорид (1,12 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли этанол (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (1,95 г).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[[5-(этоксикарбонил)-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]метил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (73 мг) получали, как описано в эталонном примере 91, с использованием этил-3,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоата (150 мг), полученного в эталонном примере 181, стадия 1, и трет-бутил-4-(аминометил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 182: Метил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}метил)(метил)амино]-4-(трифторметил)бензоат  
 [Стадия 1] Получение метил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}метил)амино]-4-(трифторметил)бензоата

Искомое соединение (56 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием метил-3-бром-4-(трифторметил)бензоата (65 мг) и трет-бутил-[(1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил]карбамата. MS (m/z): 431,7 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение метил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}метил)(метил)амино]-4-(трифторметил)бензоата

Смесь метил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}метил)амино]-4-(трифторметил)бензоата (56 мг), формальдегида (37% водный раствор, 0,63 мл), уксусной кислоты (0,5 мл) и ацетонитрила (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем к смеси добавляли цианотригидридоборат натрия (522 мг) и смесь перемешивали при такой же температуре в течение ночи. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (22 мг). MS (m/z): 445,7 [M+H]<sup>+</sup>

[0354] Эталонный пример 184: Метил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклогексил}метил)(метил)амино]-4-(трифторметил)бензоат

Искомое соединение (82 мг) получали, как описано в эталонном примере 13, стадия 2, с использованием метил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклогексил}метил)амино]-4-(трифторметил)бензоата (70 мг), полученного в эталонном примере 183, вместо трет-бутил-[(1r,4r)-4-[(добензиламино)метил]циклогексил}карбамата. MS (m/z): 459,7 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 207: трет-Бутил-(1R,5S,8r)-8-[(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил]-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат

[Стадия 1] Получение метил-3-[(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)бензоата

Искомое соединение (54 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием метил-3-йод-4-(трифторметил)бензоата (110 мг) и (1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этан-1-амин, полученного в эталонном примере 29. MS (m/z): 447,7 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение трет-бутил-(1R,5S,8r)-8-[(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил]-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата

Искомое соединение (734 мг) получали, как описано в эталонном примере 51, стадия 1, с использованием метил-3-[(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-бензил-3-

азабицикло[3.2.1]октан-8-ил}этил}амино)-4-(трифторметил)бензоата (750 мг), полученного на стадии 1, вместо [(3S,4R)-1-бензил-3-фторпиперидин-4-ил]метанола. MS (m/z): 357,2 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 211: 3-((1S)-1-[1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)бензойная кислота

[Стадия 1] Получение 3-бром-5-фтор-4-(трифторметил)бензонитрила

Изоамилнитрит (0,41 мл) добавляли к смеси 3-амино-5-фтор-4-(трифторметил)бензонитрила (480 мг), бромид меди(II) (630 мг) и ацетонитрила (10 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Хлористоводородную кислоту добавляли к раствору реакционной смеси и раствор реакционной смеси экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (580 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-((1S)-1-[5-циано-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}-4-фторпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (135 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием 3-бром-5-фтор-4-(трифторметил)бензонитрила (117 мг), полученного в эталонном примере 211, стадия 1, и трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата, полученного в эталонном примере 12.

[Стадия 3] Получение 3-((1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты

Искомое соединение (140 мг) получали, как описано в эталонном примере 73, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-((1S)-1-[5-циано-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (133 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-4-((1S)-1-[5-циано-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 213: Метил-3-(2-((2г,5г)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-диоксан-2-ил}циклопропил}-4-(трифторметил)бензоат

[Стадия 1] Получение метил-3-[(1E)-3-гидроксипроп-1-ен-1-ил]-4-(трифторметил)бензоата

Борогидрид натрия (73 мг) добавляли к раствору метил-3-[(1E)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4-(трифторметил)бензоата (500 мг), полученного в эталонном примере 84, стадия 1, в этаноле (9,7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор реакционной смеси разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (600 мг).

[Стадия 2] Получение метил-3-[2-(гидроксиметил)циклопропил]-4-(трифторметил)бензоата

При охлаждении льдом раствор TFA (0,44 мл) в дихлорметане (5,8 мл) по каплям добавляли к раствору диэтилцинка (1 М в гексане, 5,8 мл) в дихлорметане (5,8 мл), затем добавляли диодметан (1,54 г) и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Метил-3-[(1E)-3-гидроксипроп-1-ен-1-ил]-4-(трифторметил)бензоат (300 мг), полученный в эталонном примере 213, стадия 1, добавляли к раствору реакционной смеси и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К раствору реакционной смеси добавляли воду и раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка). Фильтрат экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (160 мг).

[Стадия 3] Получение метил-3-(2-формилциклопропил)-4-(трифторметил)бензоата 1,1,1-Триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он (реагент Десса-Мартина) (495 мг) добавляли к раствору метил-3-[2-(гидроксиметил)циклопропил]-4-(трифторметил)бензоата (160 мг), полученного в эталонном примере 213, стадия 2, в дихлорметане (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC раствор реакционной смеси разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (159 мг).

[Стадия 4] Получение метил-3-{2-[5-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил]циклопропил}-4-(трифторметил)бензоата

Искомое соединение (235 мг) получали, как описано в эталонном примере 84, стадия 2, с использованием метил-3-(2-формилциклопропил)-4-(трифторметил)бензоата (159 мг), полученного на стадии 3, вместо метил-3-[(1E)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4-(трифторметил)бензоата.

[Стадия 5] Получение метил-3-(2-{5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-диоксан-2-ил}циклопропил)-4-(трифторметил)бензоата

Борогидрид натрия (34 мг) добавляли к раствору метил-3-{2-[5-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил]циклопропил}-4-(трифторметил)бензоата (215 мг), полученного на стадии 4, в 2-пропанол (1,92 мл) и воде (0,32 мл) и смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 2 ч. Уксусную кислоту (2,26 мл) добавляли к раствору реакционной смеси и смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли THF (2,3 мл), бикарбонат натрия (190 мг) и  $\text{Wos}_2\text{O}$  (296 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (14 мг).

Эталонный пример 215: трет-Бутил-4-{(1R)-2,2-дифтор-1-[3-фтор-5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение метил-3-бром-5-фтор-4-(трифторметил)бензоата

Искомое соединение (500 мг) получали, как описано в эталонном примере 211, стадия 1, с использованием метил-3-амино-5-фтор-4-(трифторметил)бензоата (1,12 г) вместо 3-амино-5-фтор-4-(трифторметил)бензонитрила.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-{(1R)-2,2-дифтор-1-[3-фтор-5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-4-фторпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (171 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием метил-3-бром-5-фтор-4-(трифторметил)бензоата, полученного в эталонном примере 215, стадия 1, и трет-бутил-4-[(1R)-1-амино-2,2-дифторэтил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (125 мг), полученного в эталонном примере 18.

Эталонный пример 228: Метил-3-{{{(1S,3R)-3-[ацетил(трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутил}метил)амино}-4-(трифторметил)бензоат

[Стадия 1] Получение метил-3-{{{(1S,3R)-3-ацетамид-2,2-диметилциклобутил}метил}амино)-4-(трифторметил)бензоата

Искомое соединение (298 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием метил-3-бром-5-фтор-4-(трифторметил)бензоата (399 мг) и N-[(1R,3S)-3-(аминометил)-2,2-диметилциклобутил]ацетамида, полученного в эталонном примере 35. MS (m/z): 373,2 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение метил-3-{{{(1S,3R)-3-[ацетил(трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутил}метил)амино}-4-(трифторметил)бензоата

Искомое соединение (200 мг) получали, как описано в эталонном примере 1, стадия 1, с использованием метил-3-{{{(1S,3R)-3-ацетамид-2,2-диметилциклобутил}метил}амино)-4-(трифторметил)бензоата (298 мг), полученного на стадии 1, вместо 2-метил-2-(пиридин-4-ил)пропан-1-амина.

Эталонный пример 244: Метил-3-{{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклобутил}этил]амино}-4-(трифторметил)бензоат

[Стадия 1] Получение метил-3-{{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]циклобутил}этил]амино}-4-(трифторметил)бензоата

Хлорид водорода (2 М в метаноле, 2 мл) добавляли к метил-3-{{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутил}этил]амино}-4-(трифторметил)бензоату (100 мг), полученному в эталонном примере 197, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли THF (2 мл), бикарбонат натрия (61 мг) и 2-нитробензолсульфонилхлорид (80 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (98 мг).

[Стадия 2] Получение метил-3-{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[метил(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]циклобутил}этил]амино}}-4-(трифторметил)бензоата

Йодметан (13 мг) и карбонат цезия (97 мг) добавляли к раствору метил-3-{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]циклобутил}этил]амино}}-4-(трифторметил)бензоата (30 мг), полученного в эталонном примере 244, стадия 1, в DMF (0,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали водой и насыщенным рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (31 мг).

[Стадия 3] Получение метил-3-{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклобутил}этил]амино}}-4-(трифторметил)бензоата

4-Меркаптобензойную кислоту (19 мг) и карбонат калия (33 мг) добавляли к раствору метил-3-{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[метил(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]циклобутил}этил]амино}}-4-(трифторметил)бензоата (31 мг), полученного на стадии 2, в DMF (0,12 мл) и смесь перемешивали при 90°C. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC раствор реакционной смеси разбавляли водой,  $\text{Wos}_2\text{O}$  (66 мг) добавляли к раствору реакционной смеси и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К раствору реакционной смеси добавляли этилацетат, органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (15 мг).

Эталонный пример 249: Метил-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-(трифторметил)бензоат

Хлорид водорода (4 М в 1,4-диоксане, 2 мл) добавляли к раствору метил-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-(трифторметил)бензоата (200 мг), полученного в эталонном примере 161, в метаноле (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли THF (3 мл), TEA (0,36 мл) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (274 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (160 мг).

Эталонный пример 253: Метил-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)(2-гидроксиэтил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-(трифторметил)бензоат

Хлорид водорода (4 М в 1,4-диоксане, 1 мл) добавляли к раствору метил-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-(трифторметил)бензоата (100 мг), полученного в эталонном примере 161, в метаноле (1

мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, THF (2 мл), TEA (0,16 мл) и к полученному остатку добавляли 2-йодэтанол (39 мг) и смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Затем  $\text{Woc}_2\text{O}$  (491 мг) добавляли к раствору реакционной смеси и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 12 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (70 мг).

Эталонный пример 255: 3-[[ $(1S)$ -1-[[ $(1s,3R)$ ]-3-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклобутил}этил]амино]-5-фтор-4-(трифторметил)бензойная кислота

[Стадия 1] Получение N-[[ $(1R,3s)$ ]-3-[[ $(1S)$ -1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}циклобутил]-2-нитробензол-1-сульфонамида

Искомое соединение (1,08 г) получали, как описано в эталонном примере 244, стадия 1, с использованием трет-бутил-[[ $(1R,3s)$ ]-3-[[ $(1S)$ -1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}циклобутил]карбамата (767 мг), полученного в эталонном примере 217, вместо метил-3-[[ $(1S)$ -1-[[ $(1s,3R)$ ]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутил}этил]амино]-4-(трифторметил)бензоата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[[ $(1R,3s)$ ]-3-[[ $(1S)$ -1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}циклобутил]метилкарбамата

Йодметан (236 мг) и карбонат калия (921 мг) добавляли к раствору N-[[ $(1R,3s)$ ]-3-[[ $(1S)$ -1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}циклобутил]-2-нитробензол-1-сульфонамида (600 мг), полученного на стадии 1, в DMF (11 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC к раствору реакционной смеси добавляли 4-меркаптобензойную кислоту (428 мг) и реакционную смесь перемешивали при 80°C. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC раствор реакционной смеси разбавляли водой,  $\text{Woc}_2\text{O}$  (1,21 г) добавляли к раствору реакционной смеси и смесь перемешивали при комнатной температуре. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC к раствору реакционной смеси добавляли этилацетат, органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (396 мг).

[Стадия 3] Получение трет-бутил-[[ $(1R,3s)$ ]-3-[[ $(1S)$ -1-[5-циано-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}циклобутил]метилкарбамата

Искомое соединение (352 мг) получали, как описано в эталонном примере 130, стадия 2, с использованием трет-бутил-[[ $(1R,3s)$ ]-3-[[ $(1S)$ -1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}циклобутил]метилкарбамата (396 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-4-[[ $(1S)$ -1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил]пиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение 3-[[{(1S)-1-[(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклобутил}этил]амино}-5-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты

Искомое соединение получали, как описано в эталонном примере 130, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(1R,3S)-3-[(1S)-1-[5-циано-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}циклобутил]метилкарбамата (352 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-4-[(1S)-1-[5-циано-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил]пиперидин-1-карбоксилата. MS (m/z): 435,6 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 257: трет-Бутил-4-[[[2-хлор-5-(метоксикарбонил)фенил]метил}(метил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

Метил-3-(бромметил)-4-хлорбензоат (400 мг) растворяли в 2-пропанол (7 мл), к раствору добавляли трет-бутил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат (423 мг) и DIPEA (0,39 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (447 мг).

Эталонный пример 264: трет-Бутил-4-[(1S)-1-[2-(дифторметокси)-3-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил]пиперидин-1-карбоксилат

[Стадия 1] Получение метил-3-бром-4-(дифторметокси)-5-фторбензоата

Хлордифторацетат натрия (612 мг) и карбонат калия (416 мг) добавляли к раствору метил-3-бром-5-фтор-4-гидроксибензоата (500 мг) в DMF (4 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали водой и насыщенным рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (500 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-[2-(дифторметокси)-3-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (200 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием метил-3-бром-4-(дифторметокси)-5-фторбензоата (200 мг), полученного в эталонном примере 277, стадия 1, и трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата.

Эталонный пример 280: Метил-3-[[{(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}метил]сульфанил]-4-(трифторметил)бензоат

Смесь метил-3-бром-4-(трифторметил)бензоата (58 мг), трет-бутил-[(1r,4r)-4-(сульфанилметил)циклогексил]карбамата (50 мг), Xantphos (5,9 мг), DIPEA (0,07 мл), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,7 мг) и 1,4-диоксана (1,2 мл) дегазировали и затем перемешивали при 90°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка) и разбавляли этилацетатом и затем органический слой промывали водой. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем остаток



очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (33 мг).

Эталонный пример 290: Метил-1-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)метил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-карбоксилат  
 {(1r,4r)-4-[(трет-

Бутоксикарбонил)амино]циклогексил}метилтрифторметансульфонат (491 мг) и карбонат калия (188 мг) добавляли к раствору метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-карбоксилата (130 мг) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. {(1r,4r)-4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]циклогексил}метилтрифторметансульфонат (491 мг) и карбонат калия (188 мг) добавляли к раствору реакционной смеси и смесь дополнительно перемешивали при такой же температуре в течение 22 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали водой и насыщенным рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (55 мг).

Эталонный пример 291: Метил-4-[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилат

[Стадия 1] Получение метил-4-(бензилокси)-3-[[1S)-1-{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}бензоата

Искомое соединение (375 мг) получали, как описано в эталонном примере 59, с использованием метил-4-(бензилокси)-3-бромбензоата (729 мг) и трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-аминоэтил]циклогексил}карбамата.

[Стадия 2] Получение метил-3-[[1S)-1-{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}-4-гидроксибензоата

Искомое соединение (300 мг) получали, как описано в эталонном примере 2, стадия 5, с использованием метил-4-(бензилокси)-3-[[1S)-1-{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}бензоата (375 мг), полученного на стадии 1, вместо бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата. MS (m/z): 393,7 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 3] Получение метил-4-[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилата

1,2-Дибромэтан (48 мг) и карбонат калия (53 мг) добавляли к раствору метил-3-[[1S)-1-{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}-4-гидроксибензоата (50 мг), полученного на стадии 2, в DMF (0,64 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и затем органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (4 мг). MS (m/z): 419,6 [M+H]<sup>+</sup>

Эталонный пример 292: Метил-4-{(1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-{(1S)-1-[[2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]этил](2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил}пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (72 мг) получали, как описано в эталонном примере 78, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-{(1S)-1-[(2-гидроксиэтил)(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил}пиперидин-1-карбоксилата (100 мг), полученного в эталонном примере 55, стадия 2, вместо трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-[[2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]этил]амино]этил]пиперидин-1-карбоксилата

Карбонат калия (43 мг) добавляли к раствору трет-бутил-4-{(1S)-1-[[2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]этил](2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил}пиперидин-1-карбоксилата (72 мг), полученного на стадии 1, в ацетонитриле (0,52 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (41 мг).

[Стадия 3] Получение метил-4-{(1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилата

Смесь трет-бутил-4-[(1S)-1-[[2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]этил]амино]этил]пиперидин-1-карбоксилата (41 мг), полученного на стадии 2, Xantphos (4,7 мг), карбоната цезия (53 мг), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,7 мг) и толуола (0,81 мл) дегазировали и затем перемешивали при 110°C в атмосфере аргона в течение ночи. Раствор реакционной смеси охлаждали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (30 мг).

Эталонный пример 294: Метил-(2R)-4-{(1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-[[2-(2R)-2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]пропил][(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]этил]пиперидин-1-карбоксилата

Неочищенный продукт, содержащий трет-бутил-4-[(1S)-1-[[2-(2R)-2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]пропил][(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]этил]пиперидин-1-карбоксилат, получали, как описано в эталонном примере 78, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[(1S)-1-[(2-гидроксипропил][(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]этил]пиперидин-1-карбоксилата (77 мг), полученного в эталонном примере 57, стадия 4, вместо трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (98 мг) и трет-бутил-4-

[(1S)-1-((2S)-2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]пропил)](S)-2-метилпропан-2-сульфинил]аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилат (50 мг). Стереохимическую конфигурацию определяли (необязательно) по биологической активности и установленному структурному сходству.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[(1S)-1-((2R)-2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]пропил)]аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (74 мг) получали, как описано в эталонном примере 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[(1S)-1-((2R)-2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]пропил)](S)-2-метилпропан-2-сульфинил]аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата (98 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-(1S)-1-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

[Стадия 3] Получение метил-(2R)-4-[(1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилата

Искомое соединение (50 мг) получали, как описано в эталонном примере 292, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[(1S)-1-((2R)-2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]пропил)]аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата (74 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-4-[(1S)-1-((2-[2-бром-6-фтор-4-(метоксикарбонил)фенокси]этил)]аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата.

Пример 1: 5-{3-[(4-аминобутил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение трет-бутил-{4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата

Гидразинмоногидрат (3,5 мл) добавляли к раствору этил-3-({4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}амино)-4-(трифторметил)бензоата (138 мг), полученного в эталонном примере 59, в этаноле (7,5 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и затем органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (130 мг). MS (m/z): 391,6 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение трет-бутил-{4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата

1,1'-Карбонилдидиазол (60 мг) добавляли к раствору трет-бутил-{4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата (97 мг), полученного на стадии 1, в THF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (100 мг). MS (m/z): 417,5 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 3] Получение 5-{3-[(4-аминобутил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида

Хлорид водорода (2 М в этаноле, 2 мл) добавляли к трет-бутил- $\{4-[5-(5\text{-оксо-}4,5\text{-дигидро-}1,3,4\text{-оксадиазол-}2\text{-ил})-2\text{-}(\text{трифторметил})\text{анилино}]\text{бутил}\}$ карбамату (130 мг), полученному на стадии 2, и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, остаток суспендировали в диэтиловом эфире и осадок собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и затем сушили и получали искомое соединение (84 мг).

Пример 7: 5- $\{3-[(4\text{-аминобутил})\text{амино}]-4\text{-}(\text{трифторметил})\text{фенил}\}$ -1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[2-хлор-5-(гидразинкарбонил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата

Искомое соединение (81 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 1, с использованием трет-бутил-4-[2-хлор-5-(этоксикарбонил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (89 мг), полученного в эталонном примере 65, вместо этил-3- $\{4-[(\text{трет-бутоксикарбонил})\text{амино}]\text{бутил}\}$ амино)-4-(трифторметил)бензоата. MS (m/z): 355,2 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[2-хлор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата

Искомое соединение (75 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-4-[2-хлор-5-(гидразинкарбонил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (81 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил- $\{4-[5-(\text{гидразинкарбонил})-2\text{-}(\text{трифторметил})\text{анилино}]\text{бутил}\}$ карбамата.

Пример 8: 5-[4-хлор-3-(пиперазин-1-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид

Искомое соединение (55 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[2-хлор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (71 мг), полученного в примере 7, стадия 2, вместо трет-бутил- $\{4-[5-(5\text{-оксо-}4,5\text{-дигидро-}1,3,4\text{-оксадиазол-}2\text{-ил})-2\text{-}(\text{трифторметил})\text{анилино}]\text{бутил}\}$ карбамата.

Пример 28: 5- $\{3-[2-[(2\text{r},5\text{r})-5\text{-амино-}1,3\text{-диоксан-}2\text{-ил}]\text{этил}]\text{-}4\text{-}(\text{трифторметил})\text{фенил}\}$ -1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[2- $\{(E)-2-[5-(\text{гидразинкарбонил})-2\text{-}(\text{трифторметил})\text{фенил}]\text{этенил}\}$ -1,3-диоксан-5-ил]карбамата

Искомое соединение получали, как описано в примере 1, стадия 1, с использованием метил-3- $\{(E)-2-[5-[(\text{трет-бутоксикарбонил})\text{амино}]-1,3\text{-диоксан-}2\text{-ил}]\text{этенил}\}$ -4-(трифторметил)бензоата (71 мг), полученного в эталонном примере 84, вместо этил-3- $\{4-[(\text{трет-бутоксикарбонил})\text{амино}]\text{бутил}\}$ амино)-4-(трифторметил)бензоата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[2- $\{(E)-2-[5-(5\text{-оксо-}4,5\text{-дигидро-}1,3,4\text{-оксадиазол-}2\text{-ил})-2\text{-}(\text{трифторметил})\text{фенил}]\text{этенил}\}$ -1,3-диоксан-5-ил]карбамата

Искомое соединение (25 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-[2- $\{(E)-2-[5-(\text{гидразинкарбонил})-2\text{-}(\text{трифторметил})\text{фенил}]\text{этенил}\}$ -1,3-диоксан-5-ил]карбамата

(трифторметил)фенил]этилен}-1,3-диоксан-5-ил]карбамата, полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-2-[2-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)фенил]этилен]-1,3-диоксан-5-ил]карбамата

Искомое соединение (10 мг) получали, как описано в эталонном примере 2, стадия 5, с использованием трет-бутил-2-[2-(E)-2-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)фенил]этилен]-1,3-диоксан-5-ил]карбамата (15 мг), полученного на стадии 2, вместо бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 4] Получение 5-[3-[2-[5-амино-1,3-диоксан-2-ил]этилен]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида

Искомое соединение (5 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 3, с использованием трет-бутил-2-[2-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)фенил]этилен]-1,3-диоксан-5-ил]карбамата (10 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата.

Пример 35: 5-(3-[[1r,4r)-4-аминоциклогексил]амино]-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-[[1r,4r)-4-[2-бром-5-(гидразинкарбонил)анилино]циклогексил]карбамата

NBTU (108 мг) и DIPEA (0,054 мл) добавляли к смеси 4-бром-3-[[1r,4r)-4-[[трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил]амино]бензойной кислоты (107 мг), полученной в эталонном примере 90, стадия 2, и THF (5,2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли гидразинмоногидрат (0,024 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и затем органический слой промывали водой и насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (68 мг). MS (m/z): 427,2 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 2] Получение трет-бутил-4-[[1r,4r)-4-[2-бром-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилино]циклогексил]карбамата

Искомое соединение (38 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-4-[[1r,4r)-4-[2-бром-5-(гидразинкарбонил)анилино]циклогексил]карбамата (68 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата. MS (m/z): 453,2 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 3] Получение 5-(3-[[1r,4r)-4-аминоциклогексил]амино]-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида

Искомое соединение (32 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-[[1r,4r)-4-[2-бром-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-

ил)анилино]циклогексил}карбамата (38 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата.

Пример 37: 5-[3-{{(1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение бензил-({(1r,4r)-4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]циклогексил}метил)карбамата

Искомое соединение получали, как описано в примере 1, стадия 1, с использованием этил-3-{{(1r,4r)-4-({(бензилокси)карбонил}амино}метил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)бензоата, полученного в эталонном примере 92, вместо этил-3-({4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}амино)-4-(трифторметил)бензоата.

[Стадия 2] Получение бензил-({(1r,4r)-4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]циклогексил}метил)карбамата

Искомое соединение получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием бензил-({(1r,4r)-4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]циклогексил}метил)карбамата, полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата.

[Стадия 3] Получение 5-[3-{{(1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида

К раствору бензил-({(1r,4r)-4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]циклогексил}метил)карбамата (75 мг), полученного на стадии 2, в метаноле (5 мл) после дегазирования при перемешивании добавляли 10% Pd-C (50 мг) при комнатной температуре в атмосфере аргона и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода при умеренном давлении (0,3 МПа) в течение 2 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывали, затем растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в метаноле (2 мл), к раствору добавляли хлорид водорода (2 М в этаноле, 0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, остаток суспендировали в диэтиловом эфире и осадок собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и затем сушили и получали искомое соединение (45 мг).

Пример 44: 5-[3-{{(1r,4r)-4-(2-аминоэтил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение бензил-(2-{{(1r,4r)-4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]циклогексил}этил)карбамате

Искомое соединение получали, как описано в примере 1, стадия 1, с использованием метил-3-{{(1r,4r)-4-(2-{{(бензилокси)карбонил}амино}этил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)бензоате, полученного в эталонном примере 99, вместо этил-3-({4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}амино)-4-(трифторметил)бензоата.

[Стадия 2] Получение бензил-(2-((1 $r$ ,4 $r$ )-4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]циклогексил)этил)карбамата

Искомое соединение получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием бензил-(2-((1 $r$ ,4 $r$ )-4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]циклогексил)этил)карбамата, полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-{4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата. MS (m/z): 505,7 [M+H]<sup>+</sup>

[Стадия 3] Получение 5-[3-(((1 $r$ ,4 $r$ )-4-(2-аминоэтил)циклогексил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида

Хлорид водорода (2 M в этаноле, 12 мл) добавляли к бензил-(2-((1 $r$ ,4 $r$ )-4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]циклогексил)этил)карбамату (32 мг), полученному на стадии 2, и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 дней. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, остаток суспендировали в диэтиловом эфире и осадок собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и затем сушили и получали искомое соединение (12 мг).

Пример 119: Гидрохлорид (1 $r$ ,4 $r$ )-4-[[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]метил]циклогексан-1-карбоновой кислоты

TFA (1 мл) добавляли к раствору трет-бутил-(1 $r$ ,4 $r$ )-4-[[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]метил]циклогексан-1-карбоксилата (280 мг), полученного в примере 118, в дихлорметане (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (240 мг).

Пример 120: 5-[3-(((1 $r$ ,4 $r$ )-4-(гидроксиметил)циклогексил)метил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он

ВН<sub>3</sub>-THF (0,9 M в THF, 0,29 мл) добавляли к раствору (1 $r$ ,4 $r$ )-4-[[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]метил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (50 мг), полученной в примере 119, в THF (1 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К раствору реакционной смеси добавляли воду и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (30 мг).

Пример 121: (1 $r$ ,4 $r$ )-4-[[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]метил]циклогексан-1-карбоксамид

NATU (59 мг), хлорид аммония (56 мг) и DIPEA (0,18 мл) добавляли к смеси (1 $r$ ,4 $r$ )-4-[[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]метил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (40 мг), полученной в примере 119, в DMF (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6

ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом, затем органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (5 мг).

Пример 149: 5-[3-{{(1S)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онтрифторацетат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-6-{{(1S)-1-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

Искомое соединение (118 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 1, с использованием трет-бутил-6-{{(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (119 мг), полученного в эталонном примере 214, вместо этил-3-{{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}амино)-4-(трифторметил)бензоата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-6-{{(1S)-1-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

Искомое соединение (113 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-6-{{(1S)-1-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (118 мг), полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-{{4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата.

[Стадия 3] Получение 5-[3-{{(1S)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онтрифторацетата

TFA (1 мл) добавляли к раствору трет-бутил-6-{{(1S)-1-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (90 мг), полученного на стадии 2, в дихлорметане (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение (240 мг).

Пример 215: 5-(3-{{(1-ацетилпиперидин-4-ил)(метил)амино}метил}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение 5-(3-{{(1-ацетилпиперидин-4-ил)(метил)амино}метил}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

TEA (0,088 мл) и ацетилхлорид (11 мг) добавляли к смеси 5-(4-хлор-3-{{метил(пиперидин-4-ил)амино}метил}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорида (50 мг), полученного в примере 205, в THF (1,5 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (26 мг).



[Стадия 2] Получение 5-(3-{{(1-ацетилпиперидин-4-ил)(метил)амино}метил}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида

Хлорид водорода (2 М в этаноле, 0,071 мл) добавляли к раствору 5-(3-{{(1-ацетилпиперидин-4-ил)(метил)амино}метил}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (26 мг), полученного на стадии 1, в этаноле и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (17 мг).

Пример 223: 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение трет-бутил-(3S,4R)-4-{{(1S)-1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}-3-фторпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (173 мг) получали, как описано в эталонном примере 130, стадия 1, с использованием трет-бутил-(3S,4R)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (110 мг), полученного в эталонном примере 51, вместо трет-бутил-4-[(1S)-1-аминоэтил]пиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-{{(1S)-1-[3-фтор-5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилата

Раствор 2,4,6-трихлорфенилформиат (240 мг) в толуоле (3,6 мл) по каплям добавляли к смеси трет-бутил-(3S,4R)-4-{{(1S)-1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил}-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (173 мг), полученного на стадии 1, Xantphos (21 мг), трипропиламина (153 мг), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 мг) и толуола (3,6 мл) при 100°C в атмосфере аргона в течение 3 ч и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и раствор гидразинмоногидрата (130 мг) в THF (1,8 мл) по каплям добавляли к раствору полученного остатка в THF (1,8 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при такой же температуре. После мониторинга расхода исходного вещества с помощью TLC раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали насыщенным рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-{{(1S)-1-[3-фтор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (151 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-{{(1S)-1-[3-фтор-5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-{{4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата.

[Стадия 4] Получение 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида

Искомое соединение (110 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 3, с использованием трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-{{(1S)-1-[3-фтор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-

оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилата (151 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-{4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]бутил} карбамата.

Пример 231: 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-этил-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1S,4r)-4-((1S)-1-[2-этил-3-фтор-5-(гидразинкарбонил)анилино]этил}циклогексил]карбамата

Искомое соединение получали, как описано в примере 1, стадия 1, с использованием трет-бутил-[(1S,4r)-4-((1S)-1-[[трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил]этил]амино}-4-этил-5-фторбензоата, полученного в эталонном примере 278, вместо этил-3-((4-[[трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}амино)-4-(трифторметил)бензоата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1S,4r)-4-((1S)-1-[2-этил-3-фтор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилино]этил}циклогексил]карбамата

Искомое соединение получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1S,4r)-4-((1S)-1-[2-этил-3-фтор-5-(гидразинкарбонил)анилино]этил}циклогексил]карбамата, полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-{4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил} карбамата.

[Стадия 3] Получение 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-этил-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида

Искомое соединение (27 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 3, с использованием трет-бутил-[(1S,4r)-4-((1S)-1-[2-этил-3-фтор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилино]этил}циклогексил]карбамата, полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-{4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]бутил} карбамата.

Пример 233: 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-(пропан-2-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

Искомое соединение (15 мг) получали, как описано в эталонном примере 2, стадия 5, с использованием 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида (15 мг), полученного в примере 232, вместо бензил-4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

Пример 245: 5-фтор-1-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}-7-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-(7-бром-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Раствор трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-аминоэтил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (118 мг), полученного в эталонном примере 47, 1-(4-бром-2,6-дифторфенил)проп-2-ен-1-она (100 мг) и бикарбоната натрия (68 мг) в NMP (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли

этилацетатом, затем органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (104 мг).

[Стадия 2] Получение трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-[5-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил]этил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение получали, как описано в эталонном примере 224, стадия 2, с использованием трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-(7-бром-5-фтор-4-оксо-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)этил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-(3S,4R)-4-[(1S)-1-[5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]этил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата.

[Стадия 3] Получение трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-[5-фтор-4-оксо-7-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил]этил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (17 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-[5-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил]этил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-{4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата.

[Стадия 4] Получение 5-фтор-1-[(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил]-7-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидрохиолин-4(1H)-онгидрохлорида

Искомое соединение (9 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 3, с использованием трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-[5-фтор-4-оксо-7-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил]этил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (17 мг), полученного на стадии 3, вместо трет-бутил-{4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата.

Пример 246: 5-[(4E)-5-фтор-4-(метоксиимино)-1-[(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил]-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-[(4E)-5-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-(метоксиимино)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил]этил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-[5-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил]этил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (20 мг), полученного в примере 245, стадия 2, О-метилгидроксиламингидрохлорида (7 мг), пиридина (11 мг) и этанола (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом и органический слой промывали насыщенным рассолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-[(4E)-5-фтор-4-(метоксиимино)-7-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил]этил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата

Искомое соединение (7 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-(3S,4S)-4-{(1S)-1-[(4E)-5-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-(метоксиимино)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил]этил}-3-метилпиперидин-1-карбоксилата, полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-{4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата.

[Стадия 3] Получение 5-[(4E)-5-фтор-4-(метоксиимино)-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида

Искомое соединение (4 мг) получали, как описано в примере 1, стадия 3, с использованием трет-бутил-(3S,4S)-4-{(1S)-1-[(4E)-5-фтор-4-(метоксиимино)-7-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил]этил}-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (7 мг), полученного на стадии 2, вместо трет-бутил-{4-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата.

Пример 252: 5-[(2S)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[Стадия 1] Получение трет-бутил-[(1S,4r)-4-{(1S)-1-[8-фтор-6-(гидразинкарбонил)-2-метил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]этил}циклогексил]карбамата

Искомое соединение получали, как описано в примере 1, стадия 1, с использованием метил-4-[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилата (30 мг), полученного в эталонном примере 296, вместо этил-3-({4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}амино)-4-(трифторметил)бензоата.

[Стадия 2] Получение трет-бутил-[(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2S)-8-фтор-2-метил-6-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]этил}циклогексил]карбамат

Неочищенный продукт, содержащий трет-бутил-[(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2S)-8-фтор-2-метил-6-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]этил}циклогексил]карбамат, получали, как описано в примере 1, стадия 2, с использованием трет-бутил-[(1S,4r)-4-{(1S)-1-[8-фтор-6-(гидразинкарбонил)-2-метил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]этил}циклогексил]карбамата, полученного на стадии 1, вместо трет-бутил-{4-[5-(гидразинкарбонил)-2-(трифторметил)анилино]бутил}карбамата. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (12 мг) и трет-бутил-[(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2R)-8-фтор-2-метил-6-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]этил}циклогексил]карбамат (8 мг). Стереохимическую конфигурацию определяли (необязательно) по биологической активности и установленному структурному сходству.

[Стадия 3] Получение 5-[(2S)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорида

Хлорид водорода (2 М в этаноле, 5 мл) добавляли к трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(2S)-8-фтор-2-метил-6-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]этил]циклогексил]карбамату (12 мг), полученному на стадии 2, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (16 мг).

Пример 253: 5-[(2R)-4-[(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

Хлорид водорода (2 М в этаноле, 2 мл) добавляли к трет-бутил-[(1S,4r)-4-[(1S)-1-[(2R)-8-фтор-2-метил-6-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]этил]циклогексил]карбамату (8 мг), полученному в примере 252, стадия 2, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (16 мг).

[0355] Соединения эталонных примеров и примеров дополнительно представлены ниже в таблицах 2-55. В таблицах PREx означает эталонный пример №, причем соединение получали по методике, описанной в указанном эталонном примере, с использованием соответствующего исходного вещества. Например, соединение следующего эталонного примера с обозначением номера PREx, равного 1, получали по методике, описанной в эталонном примере 1. Кроме того, в таблицах, PEx означает пример №, причем соединение получали по методике, описанной в указанном примере, с использованием соответствующего исходного вещества. Например, соединение следующего примера с обозначением номера PEx, равного 1, получали по методике, описанной в примере 1. Кроме того, в таблицах, химическое название означает название в эталонном примере (REx) или примере (Ex). Кроме того, данные представляют собой инструментальные аналитические данные, такие как масс-спектрометрические данные (значения m/z), данные <sup>1</sup>H NMR ( $\delta$  (част./млн) для пиков) и данные элементного аналитического анализа (содержание (%)) для С, Н и N).

[0356] [Таблица 2]

REx	PREx	Химическое название
59	59	Этил-3-((4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил)амино)-4-(трифторметил)бензоат
60	59	Этил-3-((3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил)амино)-4-(трифторметил)бензоат
61	59	Метил-3-((5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пентил)амино)-4-(трифторметил)бензоат
62	59	Метил-3-((6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]гексил)амино)-4-(трифторметил)бензоат
63	59	Метил-3-((6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]гексан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)бензоат

64	59	Этил-3-(4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил} пиперидин-1-ил)-4-хлорбензоат
65	59	трет-Бутил-4-[2-хлор-5-(этоксикарбонил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат
66	59	Этил-3-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}-4-(трифторметил)бензоат
67	59	Этил-3-(4-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил} пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензоат
68	59	Этил-3-(3-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил} пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензоат
69	69	Метил-4-(4-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил} пиперидин-1-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-индазол-6-карбоксилат
70	59	Метил-3-(4-{1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилпропан-2-ил} пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензоат
71	59	Метил-3-[4-(2,2,3,3,10,10-гексаметил-8-оксо-4,9-диокса-7-аза-3-силаундекан-5-ил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)бензоат
72	59	трет-Бутил 9-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)фенил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат
73	59	трет-Бутил 7-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)фенил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
74	74	Этил-3'-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-хлор[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат

[0357] [Таблица 3]

REx	PREx	Химическое название
75	74	Этил-4'-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат
76	74	Этил-3'-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат
77	74	Метил-4'-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат
78	78	трет-Бутил-4-({[5'-(метоксикарбонил)-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)пиперидин-1-карбоксилат
79	79	Метил-4'-({(2S)-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропан-2-ил}окси)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат

80	74	трет-Бутил-4-{5-[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)фенил]пиридин-3-ил} пиперазин-1-карбоксилат
81	81	трет-Бутил-4-{2-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)фенил]этил} пиперидин-1-карбоксилат
83	83	Метил-3-(2-((1r,4s)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)этил)-4-(трифторметил)бензоат
84	84	Метил-3-[(E)-2-{5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-диоксан-2-ил}этенил]-4-(трифторметил)бензоат
82	82	трет-Бутил-4-{[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)фенил]этинил} пиперидин-1-карбоксилат
85	85	трет-Бутил-4-{(E)-2-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)фенил]этенил} пиперидин-1-карбоксилат
86	59	трет-Бутил-4-[2-хлор-5-(этоксикарбонил)анилино]пиперидин-1-карбоксилат
87	59	Этил-3-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)-4-хлорбензоат
88	59	Этил-3-((1s,4s)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)-4-хлорбензоат

[0358] [Таблица 4]

REx	PREx	Химическое название
89	59	Этил-3-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)-4-(трифторметил)бензоат
90	90	4-Бром-3-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)бензойная кислота
91	91	Метил-3-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил)бензоат
92	59	Этил-3-{[(1r,4r)-4-(([(бензилокси)карбонил]амино)метил)циклогексил]амино}-4-(трифторметил)бензоат
93	59	Этил-3-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)амино)-4-

		(трифторметил)бензоат
94	59	Этил-3-{{(1г,4г)-4-(1- {{(бензилокси)карбонил}амино}этил)циклогексил}амино}-4- (трифторметил)бензоат
95	59	Метил-3-{{(1г,4г)-4-[(трет- бутоксикарбонил)амино]циклогексил}амино)-4-хлор-5-фторбензоат
96	59	Метил-3-(4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}метил}анилино)-4- (трифторметил)бензоат
97	59	трет-Бутил-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]-6- азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат
98	59	Метил-3-{{6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]спиро[3.3]гептан-2- ил}амино)-4-(трифторметил)бензоат
99	59	Метил-3-{{(1г,4г)-4-(2- {{(бензилокси)карбонил}амино}этил)циклогексил}амино}-4- (трифторметил)бензоат
100	59	трет-Бутил-(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]- 7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат
101	59	трет-Бутил-(1R)-1-[5-(метоксикарбонил)-2- (трифторметил)анилино]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат
102	59	трет-Бутил-4-{{[2-хлор-5- (этоксикарбонил)анилино]метил}пиперидин-1-карбоксилат
103	59	трет-Бутил-4-{{[5-(этоксикарбонил)-2- (трифторметил)анилино]метил}пиперидин-1-карбоксилат

[0359] [Таблица 5]

REx	PREx	Химическое название
104	59	трет-Бутил-(3S)-3-{{[2-хлор-5- (этоксикарбонил)анилино]метил}пирролидин-1-карбоксилат
105	90	4-бром-3-{{[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4- ил]метил}амино}бензойная кислота
106	59	трет-Бутил-4-{{[5-(этоксикарбонил)-2- (трифторметил)фенил](метил)амино}метил}пиперидин-1- карбоксилат
107	59	трет-Бутил-4-{{1-[5-(этоксикарбонил)-2- (трифторметил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат



108	59	трет-Бутил-(3R)-3-{[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил} пиперидин-1-карбоксилат
109	59	трет-Бутил-(3S)-3-{[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил} пиперидин-1-карбоксилат
110	59	Этил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)амино]-4-(трифторметил)бензоат
111	59	трет-Бутил-4-{1-[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]пропил} пиперидин-1-карбоксилат
112	59	трет-Бутил-4-{[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил}-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
113	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
114	59	трет-Бутил-4-{(1R)-1-[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
115	59	трет-Бутил-3-{2-[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
116	59	Этил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)амино]-4-хлорбензоат
117	59	Этил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)амино]бензоат
118	59	Этил-3-[(1-(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)этил)амино]-4-(трифторметил)бензоат

[0360] [Таблица 6]

REx	PREx	Химическое название
119	59	трет-Бутил-4-{2-[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
120	59	трет-Бутил-4-{2-[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил} пиперазин-1-карбоксилат
121	59	Этил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)амино]-4-(трифторметил)бензоат
122	59	Этил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-

		бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)амино]-4-метилбензоат
123	90	4-бром-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)амино]бензойная кислота
124	91	Метил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)амино]-5-фтор-4-(трифторметил)бензоат
125	59	трет-Бутил-4-{2-[5-(этоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
126	126	Этил-2-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)амино][1,1'-бифенил]-4-карбоксилат
127	59	Этил-3-[(2-{(3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}этил)амино]-4-(трифторметил)бензоат
128	59	Этил-3-[(2-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-ил}этил)амино]-4-(трифторметил)бензоат
129	59	Этил-3-[(1s,4s)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)амино]-4-(трифторметил)бензоат
130	130	3-[(1S)-1-[1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)бензойная кислота
131	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-хлор-3-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
132	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-хлор-5-(этоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
133	90	4-бром-3-[(1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил}амино)бензойная кислота

[0361] [Таблица 7]

REx	PREx	Химическое название
134	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2,3-дихлор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
135	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
136	59	трет-Бутил-4-{2-[5-(этоксикарбонил)-2-

		(трифторметил)анилино]пропил} пиперидин-1-карбоксилат
137	137	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-метокси-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
138	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-бром-3-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
139	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-хлор-5-(метоксикарбонил)-3-метиланилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
140	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-циано-5-(этоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
141	59	Метил-3-[(1R,4R)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)амино]-4-хлор-5-фторбензоат
142	142	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2,3-дихлор-6-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
143	142	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-хлор-3,6-дифтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
144	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2,3-дифтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
145	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-(дифторметил)-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
146	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-хлор-5-(метоксикарбонил)-3-нитроанилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
147	147	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[3-амино-2-хлор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат

[0362] [Таблица 8]

REx	PREx	Химическое название
148	142	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2,3-дихлор-5-(метоксикарбонил)-6-метиланилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
149	142	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-хлор-5-(метоксикарбонил)-4-метиланилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
150	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2-хлор-4-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
151	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[2,4-дихлор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат

152	90	3-бром-5-((1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил}амино)-4-хлорбензойная кислота
153	59	трет-Бутил-4-((1S)-1-[3-хлор-5-(метоксикарбонил)-2-метиланилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
154	59	трет-Бутил-4-((1S)-1-[3-фтор-5-(метоксикарбонил)-2-метиланилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
155	59	Метил-4-([1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]метил}амино)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H-индазол-6-карбоксилат
156	142	трет-Бутил-4-((1S)-1-[2-хлор-5-(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
157	126	трет-Бутил-4-((1S)-1-[2-хлор-3-циклопропил-5-(метоксикарбонил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
158	158	трет-Бутил-4-((1S)-1-[3-хлор-5-(метоксикарбонил)-2-[(пропан-2-ил)окси]анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
159	59	трет-Бутил-4-((1S)-1-[3-хлор-2-метокси-5-(метоксикарбонил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
160	59	трет-Бутил-4-((1S)-1-[3-хлор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
161	59	Метил-3-[[[(1S)-1-[(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино]-4-(трифторметил)бензоат

[0363] [Таблица 9]

REx	PREx	Химическое название
162	59	трет-Бутил-4-((1S)-1-[3-(метоксикарбонил)-5-(пентафтор- $\lambda^6$ -сульфанил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
163	59	трет-Бутил-4-фтор-4-[[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил}пиперидин-1-карбоксилат
164	59	трет-Бутил-3-фтор-3-[[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил}пиперидин-1-карбоксилат
165	165	трет-Бутил-4-((1S)-1-[2-хлор-3-циано-5-(метоксикарбонил)анилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
166	59	Метил-3-[[[(1R)-1-[(1R,4R)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино]-4-

		(трифторметил)бензоат
167	59	Метил-2-((1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил)амино)пиридин-4-карбоксилат
168	59	Бензил-4-((1R)-2,2-дифтор-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил)пиперидин-1-карбоксилат
169	59	Метил-6-((1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат
170	59	трет-Бутил-4-{1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
171	59	Метил-4-([1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил]метил)амино)-1-{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1H-индазол-6-карбоксилат
172	59	Метил-3-[(2-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил)этил)амино]-4-(трифторметил)бензоат
173	59	Метил-3-([(1r,4r)-4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил]метил)амино)-4-(трифторметил)бензоат
174	59	трет-Бутил-4-этил-4-{[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил}пиперидин-1-карбоксилат
175	59	трет-Бутил-4-{[2-хлор-3-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]метил}-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

[0364] [Таблица 10]

REx	PREx	Химическое название
176	176	Метил-4-бром-1-([1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]метил)-1H-индазол-6-карбоксилат
177	59	трет-Бутил-4-фтор-4-((1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил)пиперидин-1-карбоксилат
178	59	трет-Бутил цис-3-фтор-4-{[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил}пиперидин-1-карбоксилат
179	59	трет-Бутил транс-3-фтор-4-{[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил}пиперидин-1-карбоксилат
180	59	трет-Бутил-4-((1S)-1-[2-(метансульфонил)-5-(метоксикарбонил)анилино]этил)пиперидин-1-карбоксилат

181	181	трет-Бутил-4-{{[5-(этоксикарбонил)-3-фтор-2-(трифторметил)анилино]метил}}-4-фторпиперидин-1-карбоксилат
182	182	Метил-3-{{(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}}метил(метил)амино]-4-(трифторметил)бензоат
183	59	Метил-3-{{(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклогексил}}метил)амино]-4-(трифторметил)бензоат
184	184	Метил-3-{{(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклогексил}}метил(метил)амино]-4-(трифторметил)бензоат
185	59	трет-Бутил 8-{{[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил}}-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат
186	59	трет-Бутил-(3S)-3-{{2-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]пропил}}пирролидин-1-карбоксилат
187	59	трет-Бутил-(1R,3s,5S)-3-{{[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил}}-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат
188	59	трет-Бутил-(3R)-3-{{2-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]пропил}}пирролидин-1-карбоксилат
189	59	Метил-3-{{(1S)-1-{{(1R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутил}}этил}амино}}-4-(трифторметил)бензоат

[0365] [Таблица 11]

REx	PREx	Химическое название
190	59	трет-Бутил-4-{{(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]пропил}}пиперидин-1-карбоксилат
191	59	трет-Бутил-4-{{(1S)-1-[2-хлор-3-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]пропил}}пиперидин-1-карбоксилат
192	59	трет-Бутил-4-{{(1R)-2,2-дифтор-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}}-4-фторпиперидин-1-карбоксилат
193	59	бензил-4-{{[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил}}-3-метилпиперидин-1-карбоксилат
194	59	трет-Бутил-2-{{(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-

		(трифторметил)анилино]этил}-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат
195	59	бензил-4-{{5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]метил}}-2-метилпиперидин-1-карбоксилат
196	59	трет-Бутил-4-{{(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}}-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
197	59	Метил-3-{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[[трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутил}этил]амино}}-4-(трифторметил)бензоат
198	59	трет-Бутил-4-{{(1R)-2,2,2-трифтор-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}}пиперидин-1-карбоксилат
199	59	трет-Бутил-4-{{(1S)-2,2,2-трифтор-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}}пиперидин-1-карбоксилат
200	59	Метил-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[[трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-хлорбензоат
201	59	трет-Бутил-6-{{(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
202	91	Этил-3-{{(1S)-1-{{(1R,3S)-3-[[трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутил}этил]амино}}-5-фтор-4-(трифторметил)бензоат
203	91	Этил-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[[трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}-5-фтор-4-(трифторметил)бензоат

[0366] [Таблица 12]

REx	PREx	Химическое название
204	59	трет-Бутил-4-{{(1R)-2-фтор-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}}пиперидин-1-карбоксилат
205	59	Метил-3-{{(1S)-1-{{(1S,3R)-3-[[трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутил}этил]амино}}-4-(трифторметил)бензоат
206	90	4-бром-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[[трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}бензойная кислота
207	207	трет-Бутил-(1R,5S,8r)-8-{{(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}}-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат
208	207	трет-Бутил-(1R,5S,8s)-8-{{(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-

		(трифторметил)анилино]этил}-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат
209	59	трет-Бутил-4-{(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}азепан-1-карбоксилат
210	59	Метил-3-[(1S)-1-[(1R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутил]этил]амино}-4-хлорбензоат
211	211	3-[(1S)-1-[1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил]этил]амино)-5-фтор-4-(трифторметил)бензойная кислота
212	211	3-[(1R)-1-[1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-2-фторэтил]амино)-5-фтор-4-(трифторметил)бензойная кислота
213	213	Метил-3-(2-[(2г,5г)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3-диоксан-2-ил]циклопропил)-4-(трифторметил)бензоат
214	59	трет-Бутил-5-{(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}азокан-1-карбоксилат
215	215	трет-Бутил-4-{(1R)-2,2-дифтор-1-[3-фтор-5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

[0367] [Таблица 13]

REx	PREx	Химическое название
216	59	Метил-3-[(1S)-1-[(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутил]этил]амино}-5-фтор-4-(трифторметил)бензоат
217	130	3-[(1S)-1-[(1s,3R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]циклобутил]этил]амино}-5-фтор-4-(трифторметил)бензойная кислота
218	59	Метил-3-[(1R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутил]метил]амино]-4-(трифторметил)бензоат
219	59	Метил-3-[(1S)-1-[(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил]этил]амино}-5-фтор-4-метоксибензоат
220	59	Метил-3-[(1S)-1-[(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутил]этил]амино}-4-хлорбензоат
221	59	Метил-3-[(1S)-1-[(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил]этил]амино}-4-хлор-2,5-дифторбензоат
222	130	3-[(1S)-1-[(1r,4S)-4-[(трет-



		Бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}-5-фтор-4-(трифторметокси)бензойная кислота
223	90	3-Бром-5-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-хлорбензойная кислота
224	59	Метил-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}-5-фтор-4-метилбензоат
225	158	Метил-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-этокси-5-фторбензоат
226	90	3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4,5-дихлорбензойная кислота
227	158	Метил-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}-5-фтор-4-[(пропан-2-ил)окси]бензоат
228	228	Метил-3-{{(1S,3R)-3-[ацетил(трет-бутоксикарбонил)амино]-2,2-диметилциклобутил}метил]амино}-4-(трифторметил)бензоат

[0368] [Таблица 14]

REx	PREx	Химическое название
229	90	3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-хлор-5-фторбензойная кислота
230	59	Метил-3-{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутил}этил]амино}}-4-хлор-5-фторбензоат
231	59	Метил-3-{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутил}этил]амино}}-4,5-дихлорбензоат
232	130	3-{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]циклобутил}этил]амино}}-5-фтор-4-(трифторметокси)бензойная кислота
233	59	Метил-3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(трет-

		бутоксикарбонил)амино]циклогексил}пропил]амино}-4-(трифторметил)бензоат
234	90	3-Бром-5-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутил}этил]амино}-4-хлорбензойная кислота
235	90	3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]циклобутил}этил]амино}-4-хлор-5-(трифторметил)бензойная кислота
236	59	Метил-3-{[(1R,3S)-3-ацетамид-2,2-диметилциклобутил]метил}амино)-4-(трифторметил)бензоат
237	59	Метил-3-{[(1S)-1-{3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}этил]амино}-4-(трифторметил)бензоат
238	59	Метил-3-{[(1S)-1-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]кубан-1-ил}этил]амино}-4-(трифторметил)бензоат
239	59	Метил-3-{[(1S)-1-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бицикло[2.2.1]гептан-1-ил}этил]амино}-4-(трифторметил)бензоат
240	59	3,7-Ангидро-6-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4,5,6-пентадезоксид-2-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]-L-арабиногептит
241	59	Метил-3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклогексил}этил]амино}-4-(трифторметил)бензоат

[0369] [Таблица 15]

REx	PREx	Химическое название
242	59	Этил-3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклогексил}этил]амино}-5-фтор-4-(трифторметил)бензоат
243	59	Метил-3-{[(1S)-1-{(1R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}-4-(трифторметил)бензоат
244	244	Метил-3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклобутил}этил]амино}-4-

		(трифторметил)бензоат
245	59	Метил-3-[[[(1S)-1-[(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]циклогексил}этил]амино]-4-(трифторметил)бензоат
246	59	Метил-3-[[[(1S)-1-[(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино]-4-(трифторметил)бензоат
247	244	Метил-3-[[[(1S)-1-[(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]циклобутил}этил]амино]-4-(трифторметил)бензоат
248	244	Метил-3-[[[(1S)-1-[(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино]циклобутил}этил]амино]-4-(трифторметил)бензоат
249	249	Метил-3-[[[(1S)-1-[(1R,4S)-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]циклогексил}этил]амино]-4-(трифторметил)бензоат
250	130	3-[[[(1S)-1-[(1R,4S)-4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]циклогексил}пропил]амино]-5-фтор-4-(трифторметил)бензойная кислота
251	59	Метил-3-[[[(1S)-1-[(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопентил}этил]амино]-4-(трифторметил)бензоат
252	59	Метил-3-[[[(1S)-1-[(1R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопентил}этил]амино]-4-(трифторметил)бензоат
253	253	Метил-3-[[[(1S)-1-[(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)(2-гидроксиэтил)амино]циклогексил}этил]амино]-4-(трифторметил)бензоат
254	130	3-([[(1S)-1-[1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил]амино)-5-фтор-4-(трифторметокси)бензойная кислота

[0370] [Таблица 16]

REx	PREx	Химическое название
255	255	3-[[[(1S)-1-[(1R,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклобутил}этил]амино]-5-фтор-4-

		(трифторметил) бензоат
256	130	3-[[{(1S)-1-[(1R,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклогексил}этил]амино}-5-фтор-4-(трифторметокси) бензоат
257	257	трет-бутил-4-[[2-хлор-5-(метоксикарбонил)фенил]метил}(метил)амино]пиперидин-1-карбоксилат
258	130	3-((1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил) бензоат
259	130	3-((1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметокси) бензоат
260	255	3-[[{(1S)-1-[(1S,3R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклобутил}этил]амино}-5-фтор-4-(трифторметокси) бензоат
261	59	трет-бутил-4-фтор-4-[(1S)-2-фтор-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
262	130	3-((1S)-1-[(3S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил) бензоат
263	130	3-((1S)-1-[(3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил) бензоат
264	264	трет-бутил-4-[(1S)-1-[2-(дифторметокси)-3-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил} пиперидин-1-карбоксилат
265	264	трет-бутил-4-[(1S)-1-[2-(дифторметокси)-3-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил}-4-метилпиперидин-1-карбоксилат
266	264	трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-[2-(дифторметокси)-3-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил}-3-метилпиперидин-1-карбоксилат
267	264	трет-бутил-4-[(1S)-1-[2-(дифторметокси)-3-фтор-5-(метоксикарбонил)анилино]этил}-2-метилпиперидин-1-карбоксилат
268	59	трет-бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)анилино]этил}-3-метилпиперидин-1-карбоксилат

[0371] [Таблица 17]

REx	PREx	Химическое название
269	59	трет-Бутил-(3S,4S)-4-[(1S)-1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметокси)анилино]этил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат

270	130	3-({(1S)-1-[(3S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметокси)бензойная кислота
271	59	трет-Бутил-(3S,4S)-4-({(1S)-1-[2-(дифторметокси)-5-(метоксикарбонил)анилино]этил}-3-метилпиперидин-1-карбоксилат
272	90	3-({(1S)-1-[(3S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-хлорбензойная кислота
273	90	3-({(1S)-1-[(3S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-хлор-5-фторбензойная кислота
274	59	трет-Бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-({(1S)-1-[3-фтор-5-(метоксикарбонил)-2-метиланилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
275	59	трет-Бутил-(3S,4S)-4-({(1S)-1-[3-фтор-5-(метоксикарбонил)-2-метиланилино]этил}-3-метилпиперидин-1-карбоксилат
276	59	трет-Бутил-(3S,4S)-3-этил-4-({(1S)-1-[3-фтор-5-(метоксикарбонил)-2-метиланилино]этил}пиперидин-1-карбоксилат
277	126	Метил-3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}-4-циклопропил-5-фторбензоат
278	126	Метил-3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}-4-этинил-5-фторбензоат
279	126	Метил-3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]амино}-5-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)бензоат
280	280	Метил-3-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил}метилсульфанил]-4-(трифторметил)бензоат
281	79	трет-Бутил-4-{{2-бром-5-(метоксикарбонил)фенокси}метил}пиперидин-1-карбоксилат
282	79	трет-Бутил-4-{{1-[2-бром-5-(метоксикарбонил)фенокси]этил}пиперидин-1-карбоксилат

[0372] [Таблица 18]

REx	PREx	Химическое название
283	79	Метил-4-бром-3-(1-[(1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил]этокси)бензоат

284	79	Метил-4-бром-3-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метокси)бензоат
285	79	трет-Бутил-4-{1-[5-(метоксикарбонил)-2-(трифторметил)фенокси]этил} пиперидин-1-карбоксилат
286	79	Метил-3-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метокси)-4-(трифторметил)бензоат
287	79	Метил-3-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метокси)-4-хлорбензоат
288	79	трет-Бутил-4-[(1s,3s)-3-{2-хлор-5-(метоксикарбонил)фенокси]метил} циклобутил]пиперазин-1-карбоксилат
289	79	Метил-3-((1s,4s)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метокси)-4-хлорбензоат
290	290	Метил-1-((1r,4r)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} метил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-карбоксилат
291	291	Метил-4-[(1S)-1-((1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилат
292	292	Метил-4-{(1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилат
293	292	Метил-4-[(1S)-1-((1r,4S)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексил} этил]-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилат
294	294	Метил-(2R)-4-{(1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилат
295	294	Метил-(2S)-4-{(1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил}-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксилат

[0373] [Таблица 19]

REx	PREx	Химическое название
296	292	Метил-4-[(1S)-1-((1r,4S)-4-[(трет-

		бутоксикарбонил)амино]циклогексил}этил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-карбоксилат
297	294	Метил-5-((1S)-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]этил}-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-7-карбоксилат

[0374] [Таблица 20]

Ех	РЕх	Химическое название
1	1	5-{3-[(4-аминобутил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
2	1	5-{3-[(3-аминопропил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
3	1	5-{3-[(5-аминопентил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
4	1	5-{3-[(6-аминогексил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
5	1	5-{3-[(6-аминогексан-2-ил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
6	1	5-{3-[(4-аминометил)пиперидин-1-ил]-4-хлорфенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
7	7	трет-бутил-4-[2-хлор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат
8	8	5-[4-хлор-3-(пиперидин-1-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
9	1	5-[3-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
10	1	5-{3-[4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид

[0375] [Таблица 21]

Ех	РЕх	Химическое название
11	1	5-{3-[3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
12	1	5-{4-[4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил]-1Н-индазол-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-ондигидрохлорид
13	1	5-{3-[4-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид

14	1	5-{3-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
15	1	5-[3-(3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
16	1	5-[3-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
17	7	трет-бутил-{{2'-хлор-5'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)[1,1'-бифенил]-3-ил}метил} карбамат
18	8	5-[3'-(аминометил)-6-хлор[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
19	7	трет-бутил-{{5'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил}метил} карбамат
20	8	5-[4'-(аминометил)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
21	1	5-[3'-(аминометил)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
22	1	5-[4'-(2-аминоэтил)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
23	1	5-{4'-[(пиперидин-4-ил)метокси]-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид

[0376] [Таблица 22]

Ех	РЕх	Химическое название
24	1	5-[4'-{[(2S)-1-аминопропан-2-ил]окси}-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
25	1	5-{3-[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-ондигидрохлорид
26	1	5-{3-[2-(пиперидин-4-ил)этил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
27	1	5-[3-{2-[(1r,4s)-4-аминоциклогексил]этил}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
28	28	5-[3-{2-[(2r,5r)-5-амино-1,3-диоксан-2-ил]этил}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид
29	1	5-{3-[(пиперидин-4-ил)этинил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-онгидрохлорид



30	1	5-{3-[(E)-2-(пиперидин-4-ил)этенил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
31	1	5-{4-хлор-3-[(пиперидин-4-ил)амино]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
32	1	5-(3-[[1r,4r]-4-аминоциклогексил]амино)-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
33	1	5-(3-[[1s,4s]-4-аминоциклогексил]амино)-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
34	1	5-[3-[[1r,4r]-4-аминоциклогексил]амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
35	35	5-(3-[[1r,4r]-4-аминоциклогексил]амино)-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
36	1	5-[3-[[1r,4r]-4-аминоциклогексил]амино]-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
37	37	5-[3-[[1r,4r]-4-(аминометил)циклогексил]амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0377] [Таблица 23]

Ех	РЕх	Химическое название
38	1	5-[3-[[1r,4r]-4-аминоциклогексил]амино]-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
39	37	5-[3-[[1r,4r]-4-(1-аминоэтил)циклогексил]амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
40	1	5-(3-[[1r,4r]-4-аминоциклогексил]амино)-4-хлор-5-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
41	1	5-{3-[4-(аминометил)анилино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
42	1	5-{3-[(6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
43	1	5-{3-[(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
44	44	5-[3-[[1r,4r]-4-(2-аминоэтил)циклогексил]амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
45	1	5-[3-[[1S]-7-азаспиро[3.5]нонан-1-ил]амино]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

46	1	5-[3-{{(1R)-7-азаспиро[3.5]нонан-1-ил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
47	1	5-(4-хлор-3-{{(пиперидин-4-ил)метил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
48	1	5-[3-{{(пиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
49	1	5-[4-хлор-3-{{(3R)-пирролидин-3-ил}метил}амино]фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
50	35	5-(4-бром-3-{{(пиперидин-4-ил)метил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
51	1	5-[3-{{метил{(пиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0378] [Таблица 24]

Ех	РЕх	Химическое название
52	1	5-[3-{{1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
53	1	5-[3-{{(3S)-пиперидин-3-ил}метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
54	1	5-[3-{{(3R)-пиперидин-3-ил}метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
55	1	5-[3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
56	1	5-[3-{{1-(пиперидин-4-ил)пропил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
57	1	5-[3-{{(4-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
58	1	5-[3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
59	1	5-[3-{{(1R)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
60	1	5-[3-{{2-(пиперидин-3-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
61	1	5-[3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}метил}амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

62	1	5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
63	1	5-[3-({1-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
64	1	5-[3-{{2-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
65	1	5-[3-{{2-(пиперазин-1-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид

[0379] [Таблица 25]

Ех	РЕх	Химическое название
66	1	5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
67	1	5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
68	35	5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-бромфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
69	1	5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
70	1	5-[3-{{2-(4-метилпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
71	1	5-[2-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)[1,1'-бифенил]-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
72	1	5-[3-({2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
73	1	5-[3-({2-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
74	1	5-[3-({[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
75	35	5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
76	1	5-(4-хлор-3-фтор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
77	1	5-(4-хлор-3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид

78	35	5-(4-бром-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
79	1	5-(3,4-дихлор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид

[0380] [Таблица 26]

Ех	РЕх	Химическое название
80	1	5-(4-фтор-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
81	1	5-[3-{{[1-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
82	1	5-(4-метокси-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
83	1	5-(4-бром-3-фтор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
84	1	5-(4-хлор-3-метил-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
85	1	4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}бензонитрилгидрохлорид
86	1	5-[3-{{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-хлор-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
87	1	5-(4,5-дихлор-2-фтор-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
88	1	5-(4-хлор-2,5-дифтор-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
89	1	5-(3,4-дифтор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
90	1	5-[4-(дифторметил)-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он
91	1	5-(4-хлор-3-нитро-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
92	1	5-(3-амино-4-хлор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
93	1	5-(4,5-дихлор-2-метил-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0381] [Таблица 27]

Ех	РЕх	Химическое название
94	1	5-(4-хлор-2-метил-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
95	1	5-(4-хлор-2-фтор-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
96	1	5-(2,4-дихлор-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
97	35	5-(3-бром-4-хлор-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
98	1	5-(3-хлор-4-метил-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
99	1	5-(3-фтор-4-метил-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
100	1	5-(4-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}-1H-индазол-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
101	1	5-[4-хлор-3-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}-5-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
102	1	5-(4-хлор-3-циклопропил-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
103	1	5-(3-хлор-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}-4-[(пропан-2-ил)окси]фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
104	1	5-(3-хлор-4-метокси-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
105	1	5-(3-хлор-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
106	1	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
107	1	5-[3-(пентафтор- $\lambda^6$ -сульфанил)-5-[[1S]-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0382] [Таблица 28]

Ех	РЕх	Химическое название
108	1	5-[3-[[4-фторпиперидин-4-ил)метил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

109	1	5-[3-{{(3-фторпиперидин-3-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
110	1	2-хлор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}бензонитрилгидрохлорид
111	1	5-[3-{{(1R)-1-[(1r,4R)-4-аминоциклогексил]этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
112	1	5-(2-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
113	44	5-[3-{{(1R)-2,2-дифтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
114	1	5-[6-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
115	1	5-[3-{{1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
116	1	5-(4-{{(4-фторпиперидин-4-ил)метил}амино}-1H-индазол-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
117	1	5-[3-{{2-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
118	7	трет-бутил-(1r,4r)-4-{{5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино}метил}циклогексан-1-карбоксилат
119	119	(1r,4r)-4-{{5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино}метил}циклогексан-1-карбоновая кислота
120	120	5-[3-{{[(1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил]метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он

[0383] [Таблица 29]

Ех	РЕх	Химическое название
121	121	(1r,4r)-4-{{5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино}метил}циклогексан-1-карбоксамид
122	1	5-[3-{{(4-этилпиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
123	1	5-(4-хлор-3-фтор-5-{{(4-фторпиперидин-4-ил)метил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
124	1	5-{4-бром-1-[(пиперидин-4-ил)метил]-1H-индазол-6-ил}-1,3,4-

		оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
125	1	5-[3-{{[(1S)-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
126	1	5-[3-{{[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
127	1	5-[3-{{[(3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил]метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
128	1	5-[4-(метансульфонил)-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
129	1	5-[3-фтор-5-{{[(4-фторпиперидин-4-ил)метил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
130	1	5-{3-[[[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}(метил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
131	1	5-[3-{{[(1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил]метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
132	1	5-[3-(метил{[(1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
133	1	5-[3-{{[(3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0384] [Таблица 30]

Ех	РЕх	Химическое название
134	1	5-[3-{{1-[(3S)-пирролидин-3-ил]пропан-2-ил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
135	1	5-[3-{{[(1R,3s,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
136	1	5-[3-{{1-[(3R)-пирролидин-3-ил]пропан-2-ил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
137	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
138	1	5-[3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)пропил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
139	1	5-(4-хлор-3-фтор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)пропил]амино}}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

140	1	5-[3-{{(1R)-2,2-дифтор-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
141	44	5-[3-{{(3R,4R)-3-метилпиперидин-4-ил}метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
142	1	5-[3-{{(1S)-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
143	44	5-[3-{{(2-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
144	1	5-[3-{{(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
145	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
146	1	5-[4-(трифторметил)-3-{{(1R)-2,2,2-трифтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0385] [Таблица 31]

Ех	РЕх	Химическое название
147	1	5-[4-(трифторметил)-3-{{(1S)-2,2,2-трифтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
148	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
149	149	5-[3-{{(1S)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онтрифторацетат
150	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
151	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
152	1	5-[3-{{(1R)-2-фтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
153	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
154	35	5-[3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-бромфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид



155	1	5-[3-((1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
156	1	5-[3-((1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
157	1	5-[3-[(1S)-1-(азепан-4-ил)этил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
158	1	5-[3-((1S)-1-[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0386] [Таблица 32]

Ех	РЕх	Химическое название
159	35	5-[3-фтор-5-[(1S)-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
160	35	5-[3-фтор-5-[(1R)-2-фтор-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
161	1	5-[3-{2-[(2r,5r)-5-амино-1,3-диоксан-2-ил]циклопропил}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
162	1	5-[3-[(1S)-1-(азокан-5-ил)этил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
163	1	5-[3-[(1R)-2,2-дифтор-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил]амино}-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
164	1	5-[3-((1S)-1-[(1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
165	35	5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
166	1	5-[3-[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
167	1	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-метоксифенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
168	1	5-[3-((1S)-1-[(1S,3R)-3-амино-2,2-

		диметилциклобутил]этил}амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
169	1	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-хлор-2,5-дифторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
170	35	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0387] [Таблица 33]

Ех	РЕх	Химическое название
171	35	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-бром-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
172	1	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
173	1	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-этокси-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
174	35	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
175	1	5-{3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
176	1	5-[3-(((1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
177	35	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-хлор-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
178	1	5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-4-хлор-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
179	1	5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-4,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
180	35	5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
181	1	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]пропил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
182	35	5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-5-бром-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
183	35	5-[3-((1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-4-хлор-5-

		(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
--	--	---

[0388] [Таблица 34]

Ех	РЕх	Химическое название
184	7	N-[(1S,3R)-2,2-диметил-3-{{5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино}метил} циклобутил]ацетамид
185	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-4-хлор-5-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
186	1	5-[3-{{(1S)-1-[(2S,3R)-4-аминокубан-1-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
187	1	5-[3-{{(1S)-1-(4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
188	1	6-амино-3,7-ангидро-1,2,4,5,6-пентадезоксид-2-[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]-L-арабиногептитгидрохлорид
189	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-(метиламино)циклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
190	1	5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-(метиламино)циклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
191	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
192	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1s,3R)-3-(метиламино)циклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
193	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-(этиламино)циклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
194	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1S,3R)-3-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0389] [Таблица 35]

Ех	РЕх	Химическое название
195	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1s,3R)-3-(этиламино)циклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
196	1	5-[3-{{(1S)-1-[(1s,3R)-3-[[циклопропилметил]амино]циклобутил}этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

197	1	5-[3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
198	35	5-[3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-аминоциклогексил]пропил}амино}}-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
199	1	5-[3-{{(1S)-1-{{(1S,3R)-3-аминоциклопентил]этил}амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
200	1	5-[3-{{(1S)-1-{{(1R,3S)-3-аминоциклопентил]этил}амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
201	1	5-[3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(2-гидроксиэтил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
202	35	5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
203	35	5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(1s,3R)-3-(метиламино)циклобутил]этил}амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
204	35	5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-(метиламино)циклогексил]этил}амино}}-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
205	1	5-(4-хлор-3-{{метил(пиперидин-4-ил)амино}метил} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид

[0390] [Таблица 36]

Ex	PEX	Химическое название
206	35	5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
207	35	5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
208	35	5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(1s,3R)-3-(метиламино)циклобутил]этил}амино}}-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
209	1	5-[3-{{(1S)-2-фтор-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
210	35	5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино}}-

		4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
211	35	5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3R,4R)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
212	1	5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-((1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил)амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
213	1	5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-((1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил)амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
214	1	5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
215	215	5-(3-((1-ацетилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
216	1	5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-((1S)-1-[(2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]этил)амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0391] [Таблица 37]

Ех	РЕх	Химическое название
217	1	5-[3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
218	1	5-[3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
219	35	5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
220	1	5-[4-(дифторметокси)-3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
221	35	5-[4-хлор-3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
222	35	5-[4-хлор-3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
223	223	5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
224	223	5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
225	223	5-[3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-этилпиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

226	223	5-[3-((1S)-1-[(3R,4R)-3-этилпиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
227	1	5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0392] [Таблица 38]

Ех	РЕх	Химическое название
228	1	5-[3-фтор-4-метил-5-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
229	1	5-[3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-этилпиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
230	1	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-4-циклопропил-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
231	231	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-4-этил-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
232	1	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-5-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
233	233	5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-5-фтор-4-(пропан-2-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
234	1	5-[3-([(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил)сульфанил]-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
235	1	5-{4-бром-3-[(пиперидин-4-ил)метокси]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
236	1	5-{4-бром-3-[1-(пиперидин-4-ил)этокси]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
237	1	5-(3-{1-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этокси}-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
238	1	5-(3-{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метокси}-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
239	1	5-{3-[1-(пиперидин-4-ил)этокси]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
240	1	5-[3-([(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метокси)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0393] [Таблица 39]

Ех	РЕх	Химическое название
----	-----	---------------------

241	1	5-(3-[[ (1r,4r)-4-аминоциклогексил]метокси]-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
242	1	5-(4-хлор-3-[[ (1s,3s)-3-(пиперазин-1-ил)циклобутил]метокси]фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
243	1	5-(3-[[ (1s,4s)-4-аминоциклогексил]метокси]-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
244	1	5-(1-[[ (1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил]-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-ондигидрохлорид
245	245	5-фтор-1-[(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил]-7-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидрохиолин-4(1H)-онгидрохлорид
246	246	5-[(4E)-5-фтор-4-(метоксиимино)-1-[(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил]-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
247	1	5-(4-[(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
248	1	5-{8-фтор-4-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
249	1	5-(4-[(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил]-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
250	1	5-[(2R)-8-фтор-2-метил-4-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
251	1	5-[(2S)-8-фтор-2-метил-4-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0394] [Таблица 40]

Ех	РЕх	Химическое название
252	252	5-[(2S)-4-[(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид
253	253	5-[(2R)-4-[(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил]-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-

		2(3H)-онгидрохлорид
254	1	5-{9-фтор-5-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-7-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онгидрохлорид

[0395] [Таблица 41]

Пример №	Данные
1	MS (ESI+) m/z: 317,3 (M+H) <sup>+</sup>
2	MS (ESI+) m/z: 303,3 (M+H) <sup>+</sup>
3	MS (ESI+) m/z: 331,2 (M+H) <sup>+</sup>
4	MS (ESI+) m/z: 345,1 (M+H) <sup>+</sup>
5	MS (ESI+) m/z: 345,1 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl Рассчитано (%) C: 47,31 H: 5,29 N: 14,71 Найдено (%) C: 47,17 H: 5,20 N: 14,58
6	MS (ESI+) m/z: 309,2 (M+H) <sup>+</sup>
7	MS (ESI+) m/z: 381,2 (M+H) <sup>+</sup>
8	MS (ESI+) m/z: 281,2 (M+H) <sup>+</sup>
9	MS (ESI+) m/z: 329,3 (M+H) <sup>+</sup>
10	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup>
11	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup>
12	MS (ESI+) m/z: 329,7 (M+H) <sup>+</sup>
13	MS (ESI+) m/z: 385,2 (M+H) <sup>+</sup>
14	MS (ESI+) m/z: 373,3 (M+H) <sup>+</sup>
15	MS (ESI+) m/z: 383,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl Рассчитано (%) C: 51,62 H: 5,29 N: 13,38 Найдено (%) C: 51,47 H: 5,13 N: 13,27

[0396] [Таблица 42]

Пример №	Данные
16	MS (ESI+) m/z: 355,2 (M+H) <sup>+</sup>
17	MS (ESI+) m/z: 400,4 (M-H) <sup>-</sup>
18	MS (ESI+) m/z: 302,2 (M+H) <sup>+</sup>
19	MS (ESI+) m/z: 436,2 (M+H) <sup>+</sup>
20	MS (ESI+) m/z: 336,2 (M+H) <sup>+</sup>
21	MS (ESI+) m/z: 336,2 (M+H) <sup>+</sup>



22	MS (ESI+) m/z: 350,2 (M+H) <sup>+</sup>
23	MS (ESI+) m/z: 420,1 (M+H) <sup>+</sup>
24	MS (ESI+) m/z: 380,1 (M+H) <sup>+</sup>
25	MS (ESI+) m/z: 392,3 (M+H) <sup>+</sup>
26	MS (ESI+) m/z: 342,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> •HCl Рассчитано (%) C: 50,87 H: 5,07 N: 11,12 Найдено (%) C: 50,93 H: 5,18 N: 11,04
27	MS (ESI+) m/z: 356,2 (M+H) <sup>+</sup>
28	MS (ESI+) m/z: 360,1 (M+H) <sup>+</sup>
29	MS (ESI+) m/z: 338,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,7H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 49,74 H: 4,28 N: 10,88 Найдено (%) C: 49,70 H: 3,92 N: 10,94
30	MS (ESI+) m/z: 340,5 (M+H) <sup>+</sup>
31	MS (ESI+) m/z: 295,2 (M+H) <sup>+</sup>
32	MS (ESI+) m/z: 309,2 (M+H) <sup>+</sup>
33	MS (ESI+) m/z: 309,2 (M+H) <sup>+</sup>
34	MS (ESI+) m/z: 343,3 (M+H) <sup>+</sup>
35	MS (ESI+) m/z: 353,1 (M+H) <sup>+</sup>
36	MS (ESI+) m/z: 361,3 (M+H) <sup>+</sup>
37	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup>
38	MS (ESI+) m/z: 359,3 (M+H) <sup>+</sup>
39	MS (ESI+) m/z: 371,3 (M+H) <sup>+</sup>
40	MS (ESI+) m/z: 327,1 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+1,7H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 42,70 H: 5,22 N: 14,23 Найдено (%) C: 42,92 H: 5,00 N: 14,31

[0397] [Таблица 43]

Пример №	Данные
41	MS (ESI+) m/z: 349,5 (M-H) <sup>-</sup>
42	MS (ESI+) m/z: 355,1 (M+H) <sup>+</sup>
43	MS (ESI+) m/z: 355,6 (M+H) <sup>+</sup>
44	MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H) <sup>+</sup>

45	MS (ESI+) m/z: 369,2 (M+H) <sup>+</sup>
46	MS (ESI+) m/z: 369,2 (M+H) <sup>+</sup>
47	MS (ESI+) m/z: 309,2 (M+H) <sup>+</sup>
48	MS (ESI+) m/z: 343,2 (M+H) <sup>+</sup>
49	MS (ESI+) m/z: 295,2 (M+H) <sup>+</sup>
50	MS (ESI+) m/z: 353,2 (M+H) <sup>+</sup>
51	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup>
52	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup>
53	MS (ESI+) m/z: 343,3 (M+H) <sup>+</sup>
54	MS (ESI+) m/z: 343,3 (M+H) <sup>+</sup>
55	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,4H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 48,04 H: 5,24 N: 14,01 Найдено (%) C: 48,05 H: 5,26 N: 14,39
56	MS (ESI+) m/z: 371,3 (M+H) <sup>+</sup>
57	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup>
58	MS (ESI+) m/z: 357,7 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,3H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 48,26 H: 5,21 N: 14,07 Найдено (%) C: 48,02 H: 5,00 N: 14,07
59	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup>
60	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup>
61	MS (ESI+) m/z: 323,3 (M+H) <sup>+</sup>
62	MS (ESI+) m/z: 289,3 (M+H) <sup>+</sup>
63	MS (ESI+) m/z: 371,3 (M+H) <sup>+</sup>
64	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup>
65	MS (ESI+) m/z: 358,3 (M+H) <sup>+</sup>
66	MS (ESI+) m/z: 373,3 (M+H) <sup>+</sup>

[0398] [Таблица 44]

Пример №	Данные
67	MS (ESI+) m/z: 303,3 (M+H) <sup>+</sup>
68	MS (ESI+) m/z: 367,2 (M+H) <sup>+</sup>
69	MS (ESI+) m/z: 375,3 (M+H) <sup>+</sup>
70	MS (ESI+) m/z: 371,3 (M+H) <sup>+</sup>

71	MS (ESI+) m/z: 365,3 (M+H) <sup>+</sup>
72	MS (ESI+) m/z: 372,3 (M+H) <sup>+</sup>
73	MS (ESI+) m/z: 372,3 (M+H) <sup>+</sup>
74	MS (ESI+) m/z: 357,3 (M+H) <sup>+</sup>
75	MS (ESI+) m/z: 375,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl Рассчитано (%) C: 46,78 H: 4,66 N: 13,64 Найдено (%) C: 46,53 H: 4,85 N: 13,58
76	MS (ESI+) m/z: 341,1 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+2,5H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 42,66 H: 5,73 N: 13,27 Найдено (%) C: 42,86 H: 5,54 N: 13,39
77	MS (ESI+) m/z: 323,1 (M+H) <sup>+</sup>
78	MS (ESI+) m/z: 367,1 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •2HCl+H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 39,32 H: 5,06 N: 12,23 Найдено (%) C: 39,04 H: 4,86 N: 12,11
79	MS (ESI+) m/z: 357,6 (M+H) <sup>+</sup>
80	MS (ESI+) m/z: 307,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+2,8H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 45,81 H: 6,56 N: 14,25 Найдено (%) C: 45,89 H: 6,28 N: 13,92
81	MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,8H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 48,47 H: 5,65 N: 13,30 Найдено (%) C: 48,27 H: 5,26 N: 13,26
82	MS (ESI+) m/z: 319,3 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •2HCl+0,9H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 47,16 H: 6,38 N: 13,75 Найдено (%) C: 47,30 H: 6,66 N: 13,94
83	MS (ESI+) m/z: 385,2 (M+H) <sup>+</sup>
84	MS (ESI+) m/z: 337,2 (M+H) <sup>+</sup>
85	MS (ESI+) m/z: 314,2 (M+H) <sup>+</sup>
86	MS (ESI+) m/z: 341,6 (M+H) <sup>+</sup>

[0399] [Таблица 45]

Пример №	Данные
87	MS (ESI+) m/z: 375,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,3H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 43,19 H: 4,49 N: 13,43 Найдено (%) C: 42,82 H: 4,09 N: 13,31
88	MS (ESI+) m/z: 359,6 (M+H) <sup>+</sup>
89	MS (ESI+) m/z: 325,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+1,5H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,46 H: 5,72 N: 14,45 Найдено (%) C: 46,18 H: 5,64 N: 14,12
90	MS (ESI+) m/z: 339,6 (M+H) <sup>+</sup>
91	MS (ESI+) m/z: 368,2 (M+H) <sup>+</sup>
92	MS (ESI+) m/z: 338,7 (M+H) <sup>+</sup>
93	MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+1,2H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 44,76 H: 5,49 N: 13,05 Найдено (%) C: 44,82 H: 5,70 N: 13,08
94	MS (ESI+) m/z: 337,7 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+1,8H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 47,37 H: 6,36 N: 13,81 Найдено (%) C: 47,55 H: 6,64 N: 13,89
95	MS (ESI+) m/z: 341,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,5H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,64 H: 5,22 N: 14,51 Найдено (%) C: 46,47 H: 5,07 N: 14,37
96	MS (ESI+) m/z: 357,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+1,7H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 42,46 H: 5,32 N: 13,20 Найдено (%) C: 42,61 H: 5,50 N: 13,05
97	MS (ESI+) m/z: 401,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> BrClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •2HCl+0,3H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 37,53 H: 4,33 N: 11,67 Найдено (%) C: 37,56 H: 4,46 N: 11,65

98	MS (ESI+) m/z: 337,7 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •2HCl+H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 44,93 H: 5,89 N: 13,10 Найдено (%) C: 45,15 H: 5,59 N: 13,10
99	MS (ESI+) m/z: 321,7 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •2HCl+H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,72 H: 6,13 N: 13,62 Найдено (%) C: 46,45 H: 5,84 N: 13,50
100	MS (ESI+) m/z: 329,7 (M+H) <sup>+</sup>

[0400] [Таблица 46]

Пример №	Данные
101	MS (ESI+) m/z: 391,0 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •2HCl Рассчитано (%) C: 41,44 H: 4,35 N: 12,08 Найдено (%) C: 41,80 H: 4,48 N: 12,19
102	MS (ESI+) m/z: 363,7 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+1,6H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 50,50 H: 6,40 N: 13,09 Найдено (%) C: 50,53 H: 6,50 N: 13,08
103	MS (ESI+) m/z: 381,7 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 49,66 H: 6,48 N: 12,87 Найдено (%) C: 49,86 H: 6,62 N: 12,74
104	MS (ESI+) m/z: 353,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+1,5H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,16 H: 6,05 N: 13,46 Найдено (%) C: 46,06 H: 6,39 N: 13,13
105	MS (ESI+) m/z: 323,6 (M+H) <sup>+</sup>
106	MS (ESI+) m/z: 371,3 (M+H) <sup>+</sup>
107	MS (ESI+) m/z: 415,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S•HCl+1,3H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 37,99 H: 4,80 N: 11,81 Найдено (%) C: 38,18 H: 4,75 N: 11,60
108	MS (ESI+) m/z: 361,6 (M+H) <sup>+</sup>

	<p>Данные элементного анализа для <math>C_{15}H_{16}F_4N_4O_2 \cdot HCl + 0,2H_2O</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 45,00 H: 4,38 N: 13,99</p> <p>Найдено (%) C: 44,86 H: 4,06 N: 13,84</p>
109	<p>MS (ESI+) m/z: 361,6 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{15}H_{16}F_4N_4O_2 \cdot HCl + 2,4H_2O</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 40,95 H: 4,99 N: 12,73</p> <p>Найдено (%) C: 41,09 H: 4,89 N: 12,53</p>
110	MS (ESI+) m/z: 348,2 (M+H) <sup>+</sup>
111	MS (ESI+) m/z: 371,3 (M+H) <sup>+</sup>
112	<p>MS (ESI+) m/z: 290,2 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{14}H_{19}N_5O_2 \cdot 2HCl + H_2O</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 44,32 H: 6,10 N: 18,42</p> <p>Найдено (%) C: 44,40 H: 6,28 N: 18,38</p>
113	<p>MS (ESI+) m/z: 393,3 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{16}H_{17}F_5N_4O_2 \cdot HCl + 0,7H_2O</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 43,54 H: 4,43 N: 12,69</p> <p>Найдено (%) C: 43,57 H: 4,20 N: 12,87</p>

[0401] [Таблица 47]

Пример №	Данные
114	MS (ESI+) m/z: 358,1 (M+H) <sup>+</sup>
115	<p>MS (ESI+) m/z: 371,7 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0,7H_2O</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 48,68 H: 5,62 N: 13,36</p> <p>Найдено (%) C: 48,90 H: 6,01 N: 13,33</p>
116	MS (ESI+) m/z: 333,1 (M+H) <sup>+</sup>
117	MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H) <sup>+</sup>
118	MS (ESI+) m/z: 442,7 (M+H) <sup>+</sup>
119	MS (ESI+) m/z: 386,6 (M+H) <sup>+</sup>
120	MS (ESI+) m/z: 372,6 (M+H) <sup>+</sup>
121	MS (ESI+) m/z: 385,6 (M+H) <sup>+</sup>
122	MS (ESI+) m/z: 371,1 (M+H) <sup>+</sup>
123	<p>MS (ESI+) m/z: 345,5 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{14}H_{15}ClF_2N_4O_2 \cdot HCl + 0,4H_2O</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 43,29 H: 4,36 N: 14,42</p>

	Найдено (%) C: 43,55 H: 4,25 N: 14,50
124	MS (ESI+) m/z: 378,5 (M+H) <sup>+</sup>
125	MS (ESI+) m/z: 375,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,1H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,58 H: 4,69 N: 13,58 Найдено (%) C: 46,43 H: 4,71 N: 13,64
126	MS (ESI+) m/z: 361,6 (M+H) <sup>+</sup>
127	MS (ESI+) m/z: 361,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,9H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 43,62 H: 4,59 N: 13,57 Найдено (%) C: 43,91 H: 4,52 N: 13,31
128	MS (ESI+) m/z: 367,1 (M+H) <sup>+</sup>
129	MS (ESI+) m/z: 379,1 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,2H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 43,06 H: 3,95 N: 13,39 Найдено (%) C: 43,02 H: 3,78 N: 13,43
130	MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H) <sup>+</sup>
131	MS (ESI+) m/z: 371,2 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl Рассчитано (%) C: 50,19 H: 5,45 N: 13,77 Найдено (%) C: 50,22 H: 5,27 N: 13,59

[0402] [Таблица 48]

Пример №	Данные
132	MS (ESI+) m/z: 385,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl Рассчитано (%) C: 51,37 H: 5,75 N: 13,31 Найдено (%) C: 51,09 H: 5,39 N: 13,22
133	MS (ESI+) m/z: 369,6 (M+H) <sup>+</sup>
134	MS (ESI+) m/z: 357,1 (M+H) <sup>+</sup>
135	MS (ESI+) m/z: 369,6 (M+H) <sup>+</sup>
136	MS (ESI+) m/z: 357,1 (M+H) <sup>+</sup>
137	MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,7H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 48,68 H: 5,62 N: 13,36

	Найдено (%) C: 48,93 H: 5,62 N: 12,98
138	MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,5H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 49,10 H: 5,57 N: 13,47 Найдено (%) C: 49,40 H: 5,62 N: 13,07
139	MS (ESI+) m/z: 355,6 (M+H) <sup>+</sup>
140	MS (ESI+) m/z: 411,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,3H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 42,50 H: 3,92 N: 12,39 Найдено (%) C: 42,59 H: 4,20 N: 12,30
141	MS (ESI+) m/z: 357,2 (M+H) <sup>+</sup>
142	MS (ESI+) m/z: 397,6 (M+H) <sup>+</sup>
143	MS (ESI+) m/z: 357,2 (M+H) <sup>+</sup>
144	MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H) <sup>+</sup>
145	MS (ESI+) m/z: 343,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,4H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,68 H: 4,91 N: 14,52 Найдено (%) C: 46,78 H: 5,17 N: 14,25
146	MS (ESI+) m/z: 411,6 (M+H) <sup>+</sup>
147	MS (ESI+) m/z: 411,6 (M+H) <sup>+</sup>
148	MS (ESI+) m/z: 337,3 (M+H) <sup>+</sup>
149	MS (ESI+) m/z: 369,6 (M+H) <sup>+</sup>
150	MS (ESI+) m/z: 389,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+1,16H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 45,81 H: 5,27 N: 12,57 Найдено (%) C: 46,12 H: 5,55 N: 12,17

[0403] [Таблица 49]

Пример №	Данные
151	MS (ESI+) m/z: 389,2 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,2H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 47,66 H: 5,03 N: 13,08 Найдено (%) C: 47,67 H: 4,84 N: 12,78
152	MS (ESI+) m/z: 375,3 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl



	<p>Рассчитано (%) C: 46,78 H: 4,66 N: 13,64  Найдено (%) C: 46,91 H: 4,68 N: 13,67</p>
153	<p>MS (ESI+) m/z: 371,2 (M+H)<sup>+</sup>  Данные элементного анализа для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•HCl+H<sub>2</sub>O  Рассчитано (%) C: 48,06 H: 5,69 N: 13,19  Найдено (%) C: 48,22 H: 5,88 N: 13,09</p>
154	<p>MS (ESI+) m/z: 381,1 (M+H)<sup>+</sup>  Данные элементного анализа для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•2HCl+0,1H<sub>2</sub>O  Рассчитано (%) C: 42,14 H: 5,13 N: 12,29  Найдено (%) C: 42,35 H: 5,22 N: 12,02</p>
155	<p>MS (ESI+) m/z: 383,6 (M+H)<sup>+</sup></p>
156	<p>MS (ESI+) m/z: 383,2 (M+H)<sup>+</sup>  Данные элементного анализа для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•HCl+0,9H<sub>2</sub>O  Рассчитано (%) C: 49,69 H: 5,51 N: 12,88  Найдено (%) C: 49,95 H: 5,78 N: 12,55</p>
157	<p>MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H)<sup>+</sup>  Данные элементного анализа для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•HCl+0,7H<sub>2</sub>O  Рассчитано (%) C: 48,68 H: 5,62 N: 13,36  Найдено (%) C: 48,72 H: 5,55 N: 13,09</p>
158	<p>MS (ESI+) m/z: 337,5 (M+H)<sup>+</sup>  Данные элементного анализа для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•HCl+2H<sub>2</sub>O  Рассчитано (%) C: 46,95 H: 6,40 N: 13,69  Найдено (%) C: 46,74 H: 6,33 N: 13,40</p>
159	<p>MS (ESI+) m/z: 393,5 (M+H)<sup>+</sup>  Данные элементного анализа для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•HCl+0,5H<sub>2</sub>O  Рассчитано (%) C: 43,90 H: 4,37 N: 12,80  Найдено (%) C: 43,95 H: 4,73 N: 12,70</p>
160	<p>MS (ESI+) m/z: 393,6 (M+H)<sup>+</sup></p>
161	<p>MS (ESI+) m/z: 372,7 (M+H)<sup>+</sup></p>
162	<p>MS (ESI+) m/z: 385,6 (M+H)<sup>+</sup>  Данные элементного анализа для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•HCl+0,6H<sub>2</sub>O  Рассчитано (%) C: 50,08 H: 5,88 N: 12,98  Найдено (%) C: 50,06 H: 6,01 N: 12,94</p>
163	<p>MS (ESI+) m/z: 429,2 (M+H)<sup>+</sup></p>

Пример №	Данные
164	MS (ESI+) m/z: 389,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,7H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,68 H: 5,16 N: 12,81 Найдено (%) C: 46,85 H: 5,46 N: 12,69
165	MS (ESI+) m/z: 361,1 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl Рассчитано (%) C: 45,41 H: 4,32 N: 14,12 Найдено (%) C: 45,52 H: 4,40 N: 13,90
166	MS (ESI+) m/z: 357,2 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,78 H: 5,49 N: 13,64 Найдено (%) C: 46,70 H: 5,73 N: 13,76
167	MS (ESI+) m/z: 351,6 (M+H) <sup>+</sup>
168	MS (ESI+) m/z: 337,5 (M+H) <sup>+</sup>
169	MS (ESI+) m/z: 373,5 (M+H) <sup>+</sup>
170	MS (ESI+) m/z: 405,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+0,6H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 45,21 H: 4,95 N: 12,41 Найдено (%) C: 45,38 H: 4,87 N: 12,15
171	MS (ESI+) m/z: 415,5 (M+H) <sup>+</sup>
172	MS (ESI+) m/z: 335,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •2HCl Рассчитано (%) C: 50,13 H: 6,19 N: 13,76 Найдено (%) C: 50,41 H: 6,59 N: 13,49
173	MS (ESI+) m/z: 365,6 (M+H) <sup>+</sup>
174	MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,4H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,31 H: 5,30 N: 13,50 Найдено (%) C: 46,15 H: 5,28 N: 13,46
175	MS (ESI+) m/z: 379,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •2HCl Рассчитано (%) C: 50,56 H: 6,48 N: 12,41 Найдено (%) C: 50,67 H: 6,55 N: 12,34

176	MS (ESI+) m/z: 357,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+1,2H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,37 H: 5,45 N: 13,52 Найдено (%) C: 46,61 H: 5,66 N: 13,75
177	MS (ESI+) m/z: 355,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,8H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 47,37 H: 5,62 N: 13,81 Найдено (%) C: 47,40 H: 5,54 N: 13,56

[0405] [Таблица 51]

Пример №	Данные
178	MS (ESI+) m/z: 327,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+1,4H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 43,29 H: 5,14 N: 14,42 Найдено (%) C: 43,32 H: 4,87 N: 14,39
179	MS (ESI+) m/z: 343,5 (M+H) <sup>+</sup>
180	MS (ESI+) m/z: 377,2 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+0,8H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 42,17 H: 4,39 N: 13,12 Найдено (%) C: 42,32 H: 4,37 N: 12,83
181	MS (ESI+) m/z: 385,7 (M+H) <sup>+</sup>
182	MS (ESI+) m/z: 387,1 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> BrClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 38,03 H: 4,33 N: 12,67 Найдено (%) C: 38,07 H: 4,38 N: 12,61
183	MS (ESI+) m/z: 377,1 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 41,78 H: 4,44 N: 12,99 Найдено (%) C: 41,98 H: 4,24 N: 13,01
184	MS (ESI+) m/z: 399,3 (M+H) <sup>+</sup>
185	MS (ESI+) m/z: 355,6 (M+H) <sup>+</sup>
186	MS (ESI+) m/z: 391,7 (M+H) <sup>+</sup>
187	MS (ESI+) m/z: 383,6 (M+H) <sup>+</sup>
188	MS (ESI+) m/z: 373,5 (M+H) <sup>+</sup>
189	MS (ESI+) m/z: 385,6 (M+H) <sup>+</sup>

	<p>Данные элементного анализа для <math>C_{18}H_{23}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0,15H_2O</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 51,04 H: 5,78 N: 13,23</p> <p>Найдено (%) C: 51,08 H: 5,86 N: 12,96</p>
190	<p>MS (ESI+) m/z: 403,6 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{18}H_{22}F_4N_4O_2 \cdot HCl</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 49,26 H: 5,28 N: 12,77</p> <p>Найдено (%) C: 49,13 H: 5,28 N: 12,62</p>
191	<p>MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 1,5H_2O</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 47,06 H: 5,81 N: 12,91</p> <p>Найдено (%) C: 46,96 H: 5,67 N: 12,80</p>
192	<p>MS (ESI+) m/z: 357,6 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{16}H_{14}F_3N_3O_2 \cdot HCl + 0,7H_2O</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 49,74 H: 4,28 N: 10,88</p> <p>Найдено (%) C: 49,70 H: 3,92 N: 10,262</p>

[0406] [Таблица 52]

Пример №	Данные
193	<p>MS (ESI+) m/z: 399,8 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{19}H_{25}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0,8H_2O</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 50,79 H: 6,19 N: 12,47</p> <p>Найдено (%) C: 50,97 H: 6,18 N: 12,43</p>
194	<p>MS (ESI+) m/z: 371,2 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 50,19 H: 5,45 N: 13,77</p> <p>Найдено (%) C: 50,24 H: 5,37 N: 13,65</p>
195	MS (ESI+) m/z: 371,6 (M+H) <sup>+</sup>
196	MS (ESI+) m/z: 397,6 (M+H) <sup>+</sup>
197	<p>MS (ESI+) m/z: 453,6 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Данные элементного анализа для <math>C_{19}H_{22}F_6N_4O_2 \cdot HCl</math></p> <p>Рассчитано (%) C: 46,68 H: 4,74 N: 11,46</p> <p>Найдено (%) C: 46,59 H: 4,72 N: 11,28</p>
198	MS (ESI+) m/z: 403,6 (M+H) <sup>+</sup>
199	MS (ESI+) m/z: 357,6 (M+H) <sup>+</sup>
200	MS (ESI+) m/z: 357,6 (M+H) <sup>+</sup>

201	MS (ESI+) m/z: 415,6 (M+H) <sup>+</sup>
202	MS (ESI+) m/z: 391,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+0,6H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 43,91 H: 4,65 N: 12,80 Найдено (%) C: 44,07 H: 4,68 N: 12,77
203	MS (ESI+) m/z: 375,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,8H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 45,20 H: 4,88 N: 13,18 Найдено (%) C: 45,19 H: 4,73 N: 13,08
204	MS (ESI+) m/z: 419,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+0,4H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,79 H: 5,19 N: 12,13 Найдено (%) C: 46,84 H: 5,25 N: 12,02
205	MS (ESI+) m/z: 323,3 (M+H) <sup>+</sup>
206	MS (ESI+) m/z: 389,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,1H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 47,86 H: 5,01 N: 13,13 Найдено (%) C: 47,91 H: 5,20 N: 12,87
207	MS (ESI+) m/z: 405,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl Рассчитано (%) C: 46,32 H: 4,80 N: 12,71 Найдено (%) C: 46,30 H: 4,87 N: 12,48
208	MS (ESI+) m/z: 391,5 (M+H) <sup>+</sup>

[0407] [Таблица 53]

Пример №	Данные
209	MS (ESI+) m/z: 393,5 (M+H) <sup>+</sup>
210	MS (ESI+) m/z: 389,5 (M+H) <sup>+</sup>
211	MS (ESI+) m/z: 389,5 (M+H) <sup>+</sup>
212	MS (ESI+) m/z: 373,2 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+0,5H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 45,99 H: 5,07 N: 13,41 Найдено (%) C: 46,00 H: 5,09 N: 13,22
213	MS (ESI+) m/z: 387,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+0,5H <sub>2</sub> O

	Рассчитано (%) C: 47,28 H: 5,37 N: 12,97 Найдено (%) C: 47,27 H: 5,57 N: 12,77
214	MS (ESI+) m/z: 387,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+0,4H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 47,48 H: 5,34 N: 13,03 Найдено (%) C: 47,67 H: 5,72 N: 12,78
215	MS (ESI+) m/z: 365,3 (M+H) <sup>+</sup>
216	MS (ESI+) m/z: 387,5 (M+H) <sup>+</sup>
217	MS (ESI+) m/z: 371,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,7H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 48,68 H: 5,62 N: 13,36 Найдено (%) C: 48,76 H: 5,60 N: 13,49
218	MS (ESI+) m/z: 387,2 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+0,9H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 46,51 H: 5,46 N: 12,76 Найдено (%) C: 46,65 H: 5,33 N: 12,74
219	MS (ESI+) m/z: 405,4 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> •HCl+H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 44,50 H: 5,05 N: 12,21 Найдено (%) C: 44,71 H: 5,00 N: 12,24
220	MS (ESI+) m/z: 369,5 (M+H) <sup>+</sup>
221	MS (ESI+) m/z: 337,5 (M+H) <sup>+</sup>
222	MS (ESI+) m/z: 355,5 (M+H) <sup>+</sup>
223	MS (ESI+) m/z: 393,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,7H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 43,54 H: 4,43 N: 12,69 Найдено (%) C: 43,57 H: 4,72 N: 12,57
224	MS (ESI+) m/z: 409,5 (M+H) <sup>+</sup>

[0408] [Таблица 54]

Пример №	Данные
225	MS (ESI+) m/z: 403,6 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,3H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 48,66 H: 5,35 N: 12,61 Найдено (%) C: 48,67 H: 5,27 N: 12,61

226	MS (ESI+) m/z: 403,4 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+0,4H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 48,47 H: 5,38 N: 12,56 Найдено (%) C: 48,37 H: 5,23 N: 12,50
227	MS (ESI+) m/z: 339,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •2HCl+H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 44,76 H: 5,64 N: 13,05 Найдено (%) C: 44,94 H: 5,87 N: 12,99
228	MS (ESI+) m/z: 335,5 (M+H) <sup>+</sup>
229	MS (ESI+) m/z: 349,5 (M+H) <sup>+</sup> Данные элементного анализа для C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> •HCl+1,4H <sub>2</sub> O Рассчитано (%) C: 52,72 H: 7,08 N: 13,66 Найдено (%) C: 53,02 H: 7,15 N: 13,31
230	MS (ESI+) m/z: 361,5 (M+H) <sup>+</sup>
231	MS (ESI+) m/z: 349,5 (M+H) <sup>+</sup>
232	MS (ESI+) m/z: 361,5 (M+H) <sup>+</sup>
233	MS (ESI+) m/z: 363,5 (M+H) <sup>+</sup>
234	MS (ESI+) m/z: 374,2 (M+H) <sup>+</sup>
235	MS (ESI+) m/z: 354,0 (M+H) <sup>+</sup>
236	MS (ESI+) m/z: 368,2 (M+H) <sup>+</sup>
237	MS (ESI+) m/z: 382,2 (M+H) <sup>+</sup>
238	MS (ESI+) m/z: 368,5 (M+H) <sup>+</sup>
239	MS (ESI+) m/z: 358,5 (M+H) <sup>+</sup>
240	MS (ESI+) m/z: 304,5 (M+H) <sup>+</sup>
241	MS (ESI+) m/z: 324,5 (M+H) <sup>+</sup>
242	MS (ESI+) m/z: 365,1 (M+H) <sup>+</sup>
243	MS (ESI+) m/z: 324,1 (M+H) <sup>+</sup>
244	MS (ESI+) m/z: 329,5 (M+H) <sup>+</sup>
245	MS (ESI+) m/z: 375,4 (M+H) <sup>+</sup>
246	MS (ESI+) m/z: 404,3 (M+H) <sup>+</sup>
247	MS (ESI+) m/z: 345,6 (M+H) <sup>+</sup>

[0409] [Таблица 55]

Пример №	Данные
248	MS (ESI+) m/z: 349,5 (M+H) <sup>+</sup>

249	MS (ESI+) m/z: 363,5 (M+H) <sup>+</sup>
250	MS (ESI+) m/z: 363,5 (M+H) <sup>+</sup>
251	MS (ESI+) m/z: 363,5 (M+H) <sup>+</sup>
252	MS (ESI+) m/z: 377,5 (M+H) <sup>+</sup>
253	MS (ESI+) m/z: 377,5 (M+H) <sup>+</sup>
254	MS (ESI+) m/z: 363,5 (M+H) <sup>+</sup>

[0410] Биологические исследования примеров соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, описаны ниже.

[0411] <Пример исследования 1: Ингибирующие воздействия на серин/треонинкиназы PIM1, 2, 3>

#### 1. Получение исследуемых соединений

Каждое исследуемое соединение готовили в концентрации 10 мМ в диметилсульфоксиде (DMSO) и дополнительно разбавляли с помощью DMSO с получением концентраций, равных 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01 и 0,001 мкМ. Кроме того, каждое разведение дополнительно разводили в 33,3 раза буфером для анализа для приготовления раствора исследуемого соединения. Состав буфера для анализа был следующим: 50 мМ HEPES (pH 7,0), 0,02% NaN<sub>3</sub>, 0,01% бычьего сывороточного альбумина, 0,1 мМ ортованадата, 1 мМ дитиотреитола и 5 мМ MgCl<sub>2</sub>.

#### 2. Исследование ингибирующих воздействий на серин/треонинкиназы PIM1, 2, 3

5 мкл Раствора каждого исследуемого соединения помещали в 384-луночные планшеты (n=2) и затем добавляли 2,5 мкл раствора субстрата (субстрат 3-биотин (Cisbio Bioassays SAS), конечная концентрация в растворе реакционной смеси: 0,5 мкМ) и 2,5 мкл раствора АТФ (в случаях PIM1, 2, 3, конечные концентрации в растворе реакционных смесей равнялись 40, 2 и 10 мкл, соответственно), в заключение добавляли 5 мкл растворов каждой из PIM1, 2, 3 серин/треонинкиназ (Carna Bioscience, Inc., конечные концентрации в растворе реакционных смесей равнялись 0,15, 1,6 и 0,25 мкг/мл, соответственно) и вводили в реакцию при 30°C в течение 30 мин. Концентрации исследуемого соединения в растворе реакционных смесей равнялись 10000, 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 и 0,01 нМ.

Затем в каждую лунку добавляли 15 мкл каждого детектирующего раствора (62,5 нМ Стрептавидин-XL665 (Cisbio Bioassays SAS), 0,0038test STK антитела-криптит (Cisbio Bioassays SAS), 50 мМ HEPES (pH 7,0), 0,8 М KF, 0,1% бычьего сывороточного альбумина, 20 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты). После перемешивания смесь вводили в реакцию при 30°C в течение 1 ч. Поглощение (OD<sub>620</sub>, OD<sub>665</sub>) при 620 и 665 нм измеряли с помощью считывающего устройства для микропланшетов (SpectraMax M5e, Molecular Devices, LLC).

#### 3. Анализ результатов измерений

Нелинейный регрессионный анализ проводили с помощью системы SAS (SAS Institute Inc.) с использованием отношения (OD<sub>665</sub>/OD<sub>620</sub>) измеренных поглощений для



расчета концентрации исследуемого соединения ( $IC_{50}$ ), при которой активность РІМ1 серин/треонинкиназы ингибируется на 50%. Результаты приведены ниже в таблицах 56-58.

[0412] [Таблица 56]

Пример №	РІМ1 $IC_{50}$ (нМ)	Пример №	РІМ1 $IC_{50}$ (нМ)	Пример №	РІМ1 $IC_{50}$ (нМ)
1	15	31	70	61	1,0
2	27	32	5,7	62	140
3	11	33	6,2	63	0,7
4	50	34	4,0	64	9,0
5	11	35	4,9	65	14
6	59	36	3,1	66	4,7
7	4100	37	2,0	67	26
8	810	38	20	68	1,4
9	45	39	2,2	69	1,1
10	6,6	40	6,2	70	4,2
11	13	41	40	71	140
12	13	42	10	72	8,4
13	30	43	9,2	73	21
14	12	44	4,2	74	2,2
15	15	45	20	75	1,4
16	53	46	290	76	1,9
17	1300	47	7,6	77	5,8
18	64	48	4,4	78	3,3
19	1500	49	18	79	0,8
20	33	50	3,7	80	56
21	160	51	14	81	4,3
22	27	52	4,2	82	71
23	110	53	15	83	1,0
24	39	54	13	84	1,1
25	180	55	0,7	85	4,7
26	12	56	7,0	86	0,6
27	4,1	57	6,0	87	1,2
28	38	58	2,0	88	2,4

29	18	59	16	89	5,4
30	24	60	13	90	21

[0413] [Таблица 57]

Пример №	РІМ1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	РІМ1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	РІМ1 IC <sub>50</sub> (нМ)
91	1,5	121	120	151	1,8
92	2,6	122	6,5	152	3,3
93	36	123	8,2	153	3,1
94	8,4	124	26	154	2,4
95	11	125	2,9	155	5,8
96	6,2	126	11	156	14
97	1,2	127	21	157	3,3
98	2,0	128	82	158	3,3
99	3,9	129	8,2	159	2,8
100	1,9	130	19	160	1,2
101	2,1	131	3,0	161	29
102	36	132	17	162	8,7
103	5,0	133	8,0	163	2,0
104	4,0	134	14	164	1,7
105	12	135	29	165	2,2
106	1,5	136	16	166	2,3
107	25	137	2,2	167	3,1
108	19	138	4,0	168	10
109	28	139	2,6	169	6,5
110	3,5	140	4,1	170	1,8
111	6,4	141	7,1	171	2,0
112	600	142	11	172	2,5
113	3,6	143	14	173	10
114	8,4	144	2,9	174	1,6
115	12	145	4,0	175	17
116	4,3	146	12	176	9,6
117	31	147	23	177	0,8
118	7300	148	3,7	178	3,2
119	1800	149	9,1	179	2,0

120	590	150	2,0	180	2,2
-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0414] [Таблица 58]

Пример №	PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)
181	3,5	206	1,7	231	3,4
182	1,7	207	2,6	232	2,0
183	1,8	208	8,5	233	5,5
184	65	209	5,7	234	2,6
185	5,5	210	1,3	235	7,7
186	11	211	4,9	236	8,7
187	8,7	212	2,1	237	5,3
188	2,9	213	2,0	238	2,5
189	2,2	214	1,8	239	10
190	1,9	215	8800	240	1,9
191	11	216	3,5	241	3,7
192	2,6	217	2,8	242	10
193	6,1	218	2,9	243	4,1
194	12	219	1,8	244	11
195	8,1	220	6,1	245	4,2
196	9,2	221	7,2	246	1,9
197	140	222	2,4	247	2,8
198	3,5	223	1,6	248	10
199	3,9	224	0,8	249	4,2
200	8,5	225	1,1	250	5,7
201	8,7	226	5,4	251	12
202	1,5	227	7,7	252	6,6
203	3,6	228	4,7	253	3,0
204	3,5	229	5,1	254	15
205	290	230	3,3		

[0415] Для соединений следующих номеров примеров в дополнение к приведенным выше характеристикам активности по отношению к PIM1 серин/треонинкиназе (IC<sub>50</sub>) рассчитаны концентрации исследуемого соединения (IC<sub>50</sub>), при которой активность PIM2 серин/треонинкиназы и активность PIM3 с серин/треонинкиназы ингибируется на 50%. Результаты приведены ниже в таблице 59.

[0416] [Таблица 59]

Пример №	PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)	PIM2 IC <sub>50</sub> (нМ)	PIM3 IC <sub>50</sub> (нМ)
18	64	220	340
25	180	770	740
34	4,0	25	16
37	2,0	11	10
52	4,2	19	12
55	0,7	14	5,0
58	2,0	18	16
59	16	98	85
61	1,0	19	5,0
63	0,7	13	5,0
66	4,7	90	18
68	1,4	18	5,0
69	1,1	7,0	4,0
75	1,4	2,3	10

[0417] <Пример исследования 2: Ингибирующие воздействия на пролиферацию PIM1, 2, 3 трансгенных клеток>

#### 1. Приготовление PIM1 трансгенных клеток

Гены человека PIM1, 2 и 3 вставляли в сайты мультиклонирования векторов экспрессии ретровирусов рMYs-IRES-GFP соответственно для получения векторов переноса генов. Затем каждый вектор переноса гена вводили в упаковывающие клетки PLAT-E, полученные из линии фетальных клеток почек человека в логарифмической фазе роста с использованием трансфицирующего реагента (FuGENE6, Promega Corporation). Поскольку надосадочная жидкость культуры PLAT-E после переноса гена содержала вирусные частицы для переноса гена, надосадочную жидкость культуры собирали и использовали в качестве среды для переноса гена. Среду для переноса гена добавляли в планшет с покрытием из RetroNectin и планшет инкубировали для прикрепления вирусных частиц к планшету. Затем на планшет высевали мышинные клетки линии pro-B Va/F3 в логарифмической фазе роста и инфицировали вирусом для приготовления PIM1, 2 или 3 трансгенных клеток, которые пролиферируют зависимым от PIM 1, 2 или 3 образом. Экспрессию белка PIM1, 2 или 3 в каждой клетке подтверждали с помощью вестерн-блоттинга.

#### 2. Получение исследуемых соединений

Каждое исследуемое соединение готовили в концентрации 10 мМ в диметилсульфоксиде (DMSO) и дополнительно разбавляли с помощью DMSO с получением концентраций, равных 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3 и 1 мкМ. Кроме того,

каждое разведение дополнительно разводили в 10 раз дистиллированной водой для приготовления раствора исследуемого соединения.

### 3. Исследование ингибирующих воздействий на пролиферацию экспрессирующих PIM1, 2, 3 клеток

Экспрессирующие PIM1, 2, 3 клетки высевали в 96-луночный планшет и на следующий день добавляли раствор каждого исследуемого соединения, так что конечные концентрации равнялись 10000, 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3 и 1 нМ. Через 72 ч после добавления в каждую лунку добавляли 10 мкл набора Cell Counting Kit-8 (DOJINDO LABORATORIES). После инкубации в течение от 1 до 4 ч измеряли поглощение OD<sub>450</sub> при 450 нм. Кроме того, измеряли поглощение OD<sub>650</sub> при 650 нм в качестве эталонной длины волны.

### 4. Анализ результатов измерений

Рассчитывали OD<sub>450</sub> – OD<sub>650</sub> для каждого условия и затем рассчитывали степени ингибирования при условии, что OD<sub>450</sub> – OD<sub>650</sub> для отрицательного контроля (только DMSO) и OD<sub>450</sub> – OD<sub>650</sub> для холостого опыта (без клеток) принимали равными 0% и 100% соответственно. Затем проводили нелинейный регрессионный анализ для логарифмической дозы определяли степень ингибирования с использованием двухпараметрической логистической модели для оценки значений IC<sub>50</sub>. Результаты для ингибирующего воздействия на пролиферацию PIM1 трансгенных клеток приведены ниже в таблицах 60-62.

[0418] [Таблица 60]

Пример №	PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)
1	1900	42	270	73	570
3	7900	43	190	74	150
4	3000	44	330	75	24
5	500	45	390	76	31
6	3600	46	2600	77	180
10	630	47	820	78	170
11	330	48	1200	79	53
12	5100	49	7600	81	600
13	540	50	1800	83	75
14	1300	51	3100	84	36
15	600	52	59	85	610
16	2400	53	1600	86	61
20	4500	54	1200	87	64
22	2200	55	34	88	110

24	870	56	200	89	250
26	910	57	370	90	3800
27	200	58	33	91	210
28	3500	59	320	92	280
29	1100	60	3100	94	140
30	970	61	44	95	590
31	3300	63	28	96	380
32	410	64	1300	97	55
33	730	65	1000	98	79
34	910	66	190	99	97
35	510	67	610	100	260
36	570	68	61	101	61
37	280	69	37	103	120
38	550	70	1700	104	110
39	100	71	4200	105	550
40	440	72	920	106	19

[0419] [Таблица 61]

Пример №	PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)		PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)
107	6500	145	61	176	88
108	270	146	89	177	26
109	480	148	45	178	34
110	2100	149	380	179	23
111	140	150	9,2	180	30
113	81	151	17	181	68
114	300	152	57	182	45
115	100	153	40	183	45
116	4200	154	35	184	880
117	1300	155	92	185	87
122	220	156	160	186	2300
123	340	157	65	187	110
124	4100	158	37	188	56
125	40	159	30	189	44
126	600	160	40	190	41

127	440	161	1000	191	160
129	360	162	140	192	47
130	280	163	24	193	160
131	71	164	25	194	280
132	440	165	25	195	140
133	200	166	26	196	250
135	3500	167	94	197	1900
137	27	168	110	198	100
138	73	169	310	199	110
139	80	170	17	200	100
140	57	171	28	201	560
141	250	172	49	202	26
142	220	173	250	203	54
143	610	174	18	204	57
144	64	175	320	206	32

[0420] [Таблица 62]

Пример №	РМ1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	РМ1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример №	РМ1 IC <sub>50</sub> (нМ)
207	50	224	7,1	240	87
208	130	225	7,6	241	79
209	100	226	83	242	2600
210	15	227	24	243	150
211	110	228	15	244	140
212	73	229	19	245	3200
213	85	230	22	246	4900
214	34	231	37	247	120
216	45	232	28	248	250
217	26	233	44	249	110
218	27	234	120	250	190
219	11	235	650	251	260
220	110	236	180	252	210
221	46	237	90	253	81
222	19	238	87	254	680
223	11	239	250		

[0421] Для соединений следующих номеров примеров в дополнение к приведенному выше ингибирующему воздействию на пролиферацию PIM1 трансгенных клеток, также определены ингибирующее воздействие на пролиферацию PIM2 трансгенных клеток и ингибирующее воздействие на пролиферацию PIM3 трансгенных клеток, рассчитанные, как IC<sub>50</sub>. Результаты приведены в таблице 63.

[0422] [Таблица 63]

Пример №	PIM1 IC <sub>50</sub> (нМ)	PIM2 IC <sub>50</sub> (нМ)	PIM3 IC <sub>50</sub> (нМ)
58	33	3600	570
75	24	620	120
202	26	790	78
219	11	1100	40
223	11	290	59
224	7,1	510	35
225	7,6	390	51

[0423] <Пример исследования 3: Исследование ингибирующего воздействия на пролиферацию лимфоцитов с использованием модели реакции "трансплантат против хозяина" на животных>

#### 1. Подготовка моделей на животных

Мышей BALB/c (самки в возрасте 8 недель) умерщвляли и затем из каждой мыши извлекали селезенку. Затем проводили гемолиз для выделения клеток селезенки. Полученные клетки селезенки внутривенно трансплантировали мышам СВ6F1 (самки в возрасте 8 недель), которыми были мыши C57BL/6 и BALB/c F1, для приготовления модели и вызывали спленомегалию. Для трансплантации клетки селезенки мыши 1.2 BALB/c использовали для одной мыши СВ6F1.

#### 2. Получение исследуемых соединений

Каждое исследуемое соединение, указанное в таблице 64, отвешивали и растворяли в 0,5% растворе метилцеллюлозы, таким образом готовили растворы исследуемого соединения концентрации от 0,3 до 10 мг/мл.

#### 3. Введение лекарственного средства и определение массы селезенки

Разбавитель (0,5% раствор метилцеллюлозы) или исследуемое соединение перорально вводили каждой мыши СВ6F1 после трансплантации в дозе от 3 до 50 мг/кг массы тела два раза в сутки в течение 10 дней от дня после трансплантации. Мышей умерщвляли на 11 день после начала введения, затем у них извлекали селезенку и определяли массу селезенки во влажном состоянии. Для каждой мыши СВ6F1, которой не проводили трансплантацию, использующейся в качестве контрольной группы, также определяли массу селезенки во влажном состоянии. Исследуемые соединения и вводимые дозы приведены в таблице 64.

#### 4. Анализ результатов исследований



Рассчитывали степень ингибирования образования спленомегалии по массам селезенки, причем у мышей, которым после трансплантации вводили разбавитель, и у мышей, которым не проводили трансплантацию, она составляла 0% и 100% соответственно. Экспериментальные результаты приведены в таблице 64.

[0424] [Таблица 64]

Пример №	Доза (одна доза мг/кг)	Степень ингибирования (%)
58	25	19
	50	41,6
	100	39,8
75	6	21,7
	20	27,1
97	50	33
106	30	39,8
125	30	45,1
137	30	47,5
145	10	27,3
	20	35,6
151	10	33,8
	20	40,3
172	20	19,3
177	10	23,7
	20	39,2
202	10	28,4
	20	33,5
210	10	44,9
	20	48,4

Пример №	Доза (одна доза мг/кг)	Степень ингибирования (%)
214	10	23,3
	20	25,3
217	10	36,3
	20	41,7
219	3	27,7
	10	33,8
223	3	34,1
	10	36,8
224	3	22,8
	10	39,1
225	3	18,9
	10	32,3
227	6	16,7
	20	32,7
228	6	36,7
	20	33,3
229	6	14,4
	20	35,1

[0425] Как показано в таблице 64, установлено, что все соединения примеров ингибируют образование спленомегалии в модели GVHD. Известно, что спленомегалия в модели GVHD вызвана пролиферацией лимфоцитов вследствие активации иммунной системы. Показано, что в модели на животных соединения примеров оказывают иммуносупрессивное воздействие и ингибирующее воздействие на пролиферацию лимфоцитов.

<Пример исследования 4: Ингибирующее воздействие на системную красную волчанку и волчаночный нефрит у модельных животных>

### 1. Подготовка моделей на животных

Для изучения исследуемых соединений использовали мышей NZB/W F1 (самки в возрасте 29, 30 недель), которые являлись модельными мышами с системной красной волчанкой и волчаночным нефритом. Эти мыши образовывали спонтанную модель на животных и для этих мышей наблюдалось увеличение количества аутоантител, таких как аутоантитела к двухтяжевой DNA, которые считаются причиной системной красной волчанки и протеинурии, которая является характерной для волчаночного нефрита, и известно, что мыши погибали от нефрита.

До начала исследования брали мочу и исключали особей с отношением концентрации альбумина в моче к концентрации креатинина в моче (UACR), равным 5 или более. Кроме того, до начала исследования определяли титр антител к двухтяжевой DNA в крови и массу тела и 53 мышей разделяли на 5 по 10 или 13 мышей на основе титра антител к двухтяжевой DNA, возраста и массы тела. Поскольку для группы, получавшей разбавитель, ожидали раннюю гибель, исследование проводили для 13 мышей в этой группе.

### 2. Получение исследуемых соединений

Соединения примера 75 и примера 202 использовали в качестве исследуемых соединений и 0,5% раствор метилцеллюлозы, который являлся разбавителем, использовали в качестве контроля. Соединения примера 75 и примера 202 готовили в растворах концентрации 1,5 и 3,0 мг/мл путем растворения в 0,5% растворе метилцеллюлозы.

### 3. Введение исследуемых соединений и определение количества погибших/умерщвленных особей

После разделения на группы каждой мыши из 7 групп вводили 0,5% раствор метилцеллюлозы или раствор соединения примера 75 или примера 202 концентрации 1,5 или 3,0 мг/мл. Разовая доза составляла 10 мл на 1 кг массы тела и дозу вводили два раза в сутки. При этих условиях разовая доза составляла 15, 30 мг на 1 кг массы тела. Введение начинали для мышей в возрасте 29 или 30 недель проводили один раз в сутки в течение 15 недель до возраста в 44 или 45 на 1 кг массы тела. Количество погибших и случаев умерщвления до последнего дня введения приведены в таблице 65.

### 4. Определение и анализ титра антител к двухтяжевой DNA

Кровь брали из хвостовой вены всех выживших особей в последний день введения. Затем кровь центрифугировали и отделяли и собирали плазму. Плазму разводили в 3000 раз и титр антител к двухтяжевой DNA определяли по методике ELISA (набор Levis anti-dsDNA-mouse ELISA, FUJIFILM Wako Shibayagi Corporation). Определение и анализ проводили в соответствии с протоколом для набора. Медианные значения титров антител к двухтяжевой DNA для каждой группы приведены в таблице 65.

### 5. Определение и анализ концентрации альбумина в моче к концентрации креатинина в моче

Всех выживших к последнему дню введения особей держали в клетках для исследования метаболизма мышей (CLEA Japan, Inc.) в течение 16 ч и у каждой особи брали мочу. Твердые вещества удаляли путем центрифугирования мочи и собирали надосадочную жидкость. Для определения концентрации альбумина и концентрации креатинина в моче после центрифугирования использовали автоматический анализатор (JCA-VM6050 BioMajesty, JEOL Ltd.). Отношение концентрация альбумина/концентрация креатинина (UACR) рассчитывали путем деления концентрации альбумина на концентрацию креатинина и особей с UACR > 20 определяли, как страдающих от протеинурии особей. Кроме того, для почти всех особей, которые погибли до последнего дня введения, анализ мочи показал UACR > 20 непосредственно перед гибелью и этих особей рассматривали, как страдающих от протеинурии особей. Количество страдающих от протеинурии особей приведено в таблице 65.

[0426] [Таблица 65]

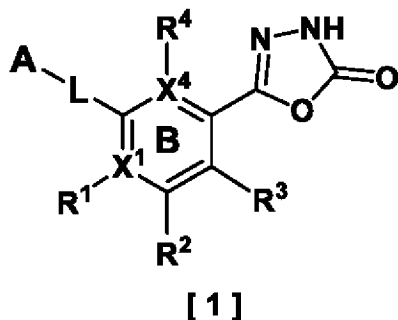
Исследуемое соединение	Доза (одна доза мг/кг)	Титр антител к двухтяжевой DNA (Ед/мл)	Количество страдающих от протеинурии и особей	Количество погибших/умерщвленных особей
Разбавитель	—	1571	9/13	9/13
Пример 75	15	423	2/10	0/10
	30	306	0/10	0/10
Пример 202	15	568	1/10	1/10
	30	112	1/10	1/10

[0427] Как видно из таблицы 65, соединение примера 75 и примера 202 подавляли увеличение титра антител к двухтяжевой DNA, уменьшали частоту возникновения протеинурии и увеличивали выживаемость и тем самым оказывали значительное влияние на системную красную волчанку и волчаночный нефрит.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. 1,3,4-Оксадиазолон формулы [1]:

[Химическая формула 1]



где

$X^1$  означает атом углерода или атом азота,

если  $X^1$  означает атом углерода,  $R^1$  означает атом водорода, атом галогена, алкил, алкенил, неароматическую карбоциклическую группу, дигалогеналкил, тригалогеналкил, алкоксигруппу, дигалогеналкоксигруппу, тригалогеналкоксигруппу, алкилсульфонил, цианогруппу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу,

если  $X^1$  означает атом азота,  $R^1$  не существует,

$R^2$  означает атом водорода, атом галогена, алкил, неароматическую карбоциклическую группу, тригалогеналкил, пентафторсульфанил ( $SF_5$ ), цианогруппу, аминогруппу или нитрогруппу,

$R^1$  и  $R^2$  необязательно объединены с соседними атомами с образованием индазольного кольца,

$R^3$  означает атом водорода, атом галогена или алкил,

$X^4$  означает атом углерода или атом азота,

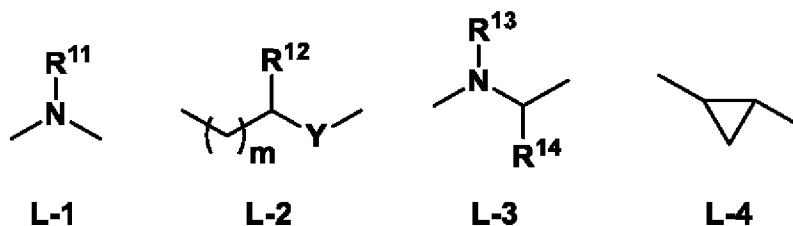
если  $X^4$  означает атом углерода,  $R^4$  означает атом водорода, атом галогена или алкил

если  $X^4$  означает атом азота,  $R^4$  не существует,

оба  $X^1$  и  $X^4$  одновременно не означают атомы азота,

L означает связь, алкилен, алкенилен, алкинилен или группу, описываемую с помощью L-1, L-2, L-3 или L-4:

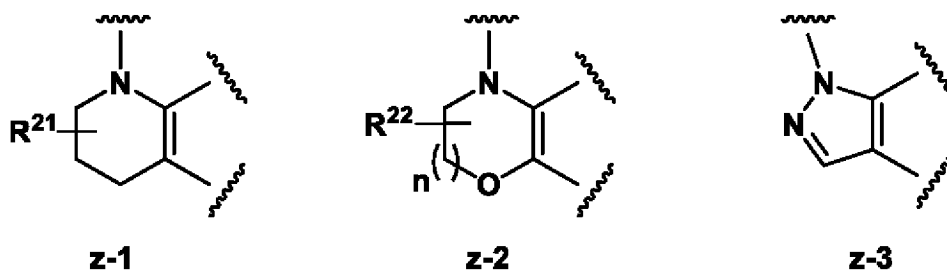
[Химическая формула 2]



где связь с левой стороны каждой группы присоединена к А в формуле [1], связь с правой стороны каждой группы присоединена к кольцу В в формуле [1],  $R^{11}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  все означают атом водорода или алкил,  $R^{12}$  означает атом водорода, алкил, моногалогеналкил, дигалогеналкил или тригалогеналкил,  $R^{13}$  означает атом водорода или алкил, Y означает O, S или  $-NR^{15}$  ( $R^{15}$  означает атом водорода или алкил) и m равно 0, 1 или 2,

$R^1$  и  $R^{15}$  (если L означает L-2 и Y означает  $-NR^{15}$ -) объединены с соседними атомами с образованием группы, описывающейся с помощью z-1, z-2 или z-3:

[Химическая формула 3]



где  $R^{21}$  означает атом водорода, оксогруппу ( $=O$ ) или алкоксииминогруппу ( $=N-O-R^{23}$ ), n равно 1 или 2 и  $R^{22}$  означает атом водорода или алкил,

A означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, неароматическую карбоциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу, ароматическую гетероциклическую группу или 1,3-диокса-2-ил,

неароматическая гетероциклическая группа для A необязательно замещена одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из следующих (1) - (7):

- (1) аминогруппу ( $-NH_2$ ),
- (2) алкил,
- (3) аминоалкил,
- (4) алкил, замещенный аминогруппой и гидроксигруппой,
- (5) галоген,
- (6) алкилкарбонил и
- (7) алкоксикарбонил,

неароматическая карбоциклическая группа для A необязательно замещена 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из следующих (1) - (15):

- (1) аминогруппу,
- (2) алкил,
- (3) алкиламиногруппу, замещенная неароматической карбоциклической группой,
- (4) тригалогенаминогруппу,
- (5) гидроксисалкил,
- (6) аминоалкил,
- (7) гидроксигруппу,
- (8) моноалкиламиногруппу,
- (9) гидроксисалкиламиногруппу,

- (10) алкоксикарбонил,
- (11) карбоксил,
- (12) карбамоил,
- (13) ацетамид (Me-C(=O)-NH-),
- (14) пиперазинил и
- (15) алкиламиногруппу,

ароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена одной группой, выбранной из группы, состоящей из следующих (1) - (4):

- (1) аминоалкил,
- (2) аминоалкоксигруппу,
- (3) алкоксигруппа, замещенная пиперидинил и
- (4) алкоксикарбониламиноалкил,

ароматическая карбоциклическая группа для А необязательно замещена пиперазинильной группой, и

А и L выбраны из любого из следующих случаев (a) - (h):

(a) если L означает связь,

А означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу,

(b) если L означает алкилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу,

(c) если L означает алкенилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу,

(d) если L означает алкинилен,

А означает неароматическую гетероциклическую группу,

(e) если L означает L-1,

А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу,

(f) если L означает L-2,

А означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу,

(g) если L означает L-3,

А означает неароматическую гетероциклическую группу и

(h) если L означает L-4,

А означает неароматическую гетероциклическую группу, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

2. 1,3,4-Оксадиазолон по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где X<sup>1</sup> означает атом углерода и X<sup>2</sup> означает атом углерода.

3. 1,3,4-Оксадиазолон по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где L означает связь, алкилен, алкенилен, алкинилен, L-1 или L-2.

4. 1,3,4-Оксадиазолон по любому из п.п. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где A означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, неароматическую карбоциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу.

5. 1,3,4-Оксадиазолон по любому из п.п. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где L означает связь, L-1 или L-2.

6. 1,3,4-Оксадиазолон по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где A и L означают любую из следующих групп (aa), (ee) и (ff):

(aa) если L означает связь, A означает аминоалкиламиногруппу, неароматическую гетероциклическую группу, ароматическую карбоциклическую группу или ароматическую гетероциклическую группу,

(ee) если L означает L-1, A означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу или

(ff) если L означает L-2, A означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу.

7. 1,3,4-Оксадиазолон по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где L означает L-2 и A означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу.

8. 1,3,4-Оксадиазолон по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где L означает L-2, m равно 0, Y означает  $-NR^{15}$  и A означает неароматическую гетероциклическую группу или неароматическую карбоциклическую группу.

9. 1,3,4-Оксадиазолон по любому из п.п. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где

неароматическая гетероциклическая группа для A означает пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, азепанил, азоканил, 1,3-диоксанил, тетрагидрофуранил, 6-азаспиро[2.5]октанил, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундеканил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил, 7-азаспиро[3.5]нонанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил или 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил,

неароматическая карбоциклическая группа для A означает циклогексанил, циклопентил, циклобутенил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[1.1.1]пентанил, кубан-1-ил, или 2-азаспиро[3.3]гептанил,

ароматическая карбоциклическая группа для A означает фенил и

ароматическая карбоциклическая группа для A означает пиридил.

10. 1,3,4-Оксадиазолон по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где

$X^1$  означает атом углерода,

$R^1$  означает атом галогена, дигалогеналкил, тригалогеналкил, дигалогеналкил или тригалогеналкоксигруппу,

$R^2$  означает атом галогена или тригалогеналкил,

R<sup>3</sup> означает атом водорода,

X<sup>4</sup> означает атом углерода,

R<sup>4</sup> означает атом водорода,

L означает L-2,

m равно 0,

Y означает NR<sup>15</sup>,

R<sup>15</sup> означает атом водорода,

R<sup>12</sup> означает атом водорода или алкил и

A означает пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, азепанил, азоканил, 1,3-диоксанил, тетрагидрофуранил, 6-азаспиро[2.5]октанил, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундеканил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил, 7-азаспиро[3.5]нонанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил или 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил.

11. 1,3,4-Оксадиазолон по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, где 1,3,4-оксадиазолон представляет собой любое из следующих соединений (1) - (254):

(1) 5-{3-[(4-аминобутил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(2) 5-{3-[(3-аминопропил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(3) 5-{3-[(5-аминопентил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(4) 5-{3-[(6-аминогексил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(5) 5-{3-[(6-аминогексан-2-ил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(6) 5-{3-[4-(аминометил)пиперидин-1-ил]-4-хлорфенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(7) трет-бутил-4-[2-хлор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат,

(8) 5-[4-хлор-3-(пиперазин-1-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(9) 5-[3-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(10) 5-{3-[4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(11) 5-{3-[3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(12) 5-{4-[4-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил]-1H-индазол-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

(13) 5-{3-[4-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,



- (14) 5-{3-[4-(2-амино-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (15) 5-[3-(3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (16) 5-[3-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (17) трет-бутил-{[2'-хлор-5'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)][1,1'-бифенил]-3-ил]метил} карбамат,
- (18) 5-[3'-(аминометил)-6-хлор[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (19) трет-бутил-{[5'-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2'-(трифторметил)][1,1'-бифенил]-4-ил]метил} карбамат,
- (20) 5-[4'-(аминометил)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (21) 5-[3'-(аминометил)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (22) 5-[4'-(2-аминоэтил)-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (23) 5-{4'-[(пиперидин-4-ил)метокси]-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (24) 5-[4'-{[(2S)-1-аминопропан-2-ил]окси}-6-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (25) 5-{3-[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (26) 5-{3-[2-(пиперидин-4-ил)этил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (27) 5-[3-{2-[(1r,4s)-4-аминоциклогексил]этил}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (28) 5-[3-{2-[(2r,5r)-5-амино-1,3-диоксан-2-ил]этил}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (29) 5-{3-[(пиперидин-4-ил)этинил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (30) 5-{3-[(E)-2-(пиперидин-4-ил)этенил]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (31) 5-{4-хлор-3-[(пиперидин-4-ил)амино]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (32) 5-(3-{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]амино}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (33) 5-(3-{[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]амино}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (34) 5-[3-{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (35) 5-(3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}амино}-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (36) 5-[3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}амино}-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (37) 5-[3-{{(1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (38) 5-[3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}амино}-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (39) 5-[3-{{(1r,4r)-4-(1-аминоэтил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (40) 5-(3-{{(1r,4r)-4-аминоциклогексил}амино}-4-хлор-5-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (41) 5-{3-[4-(аминометил)анилино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (42) 5-{3-[(6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (43) 5-{3-[(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (44) 5-[3-{{(1r,4r)-4-(2-аминоэтил)циклогексил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (45) 5-[3-{{(1S)-7-азаспиро[3.5]нонан-1-ил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (46) 5-[3-{{(1R)-7-азаспиро[3.5]нонан-1-ил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (47) 5-(4-хлор-3-{{(пиперидин-4-ил)метил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (48) 5-[3-{{(пиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (49) 5-[4-хлор-3-({[(3R)-пирролидин-3-ил]метил}амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (50) 5-(4-бром-3-{{(пиперидин-4-ил)метил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (51) 5-[3-{{метил[(пиперидин-4-ил)метил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (52) 5-[3-{{[1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (53) 5-[3-({[(3S)-пиперидин-3-ил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (54) 5-[3-({[(3R)-пиперидин-3-ил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (55) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (56) 5-[3-{{[1-(пиперидин-4-ил)пропил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (57) 5-[3-{{[(4-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (58) 5-[3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (59) 5-[3-{{[(1R)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (60) 5-[3-{{[2-(пиперидин-3-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (61) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (62) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (63) 5-[3-({1-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (64) 5-[3-{{[2-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (65) 5-[3-{{[2-(пиперазин-1-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (66) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (67) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (68) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-бромфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (69) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (70) 5-[3-{{[2-(4-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (71) 5-[2-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)[1,1'-бифенил]-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (72) 5-[3-({2-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (73) 5-[3-({2-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (74) 5-[3-({[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (75) 5-[3-фтор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (76) 5-(4-хлор-3-фтор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (77) 5-(4-хлор-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (78) 5-(4-бром-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (79) 5-(3,4-дихлор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (80) 5-(4-фтор-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (81) 5-[3-{{[1-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (82) 5-(4-метокси-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (83) 5-(4-бром-3-фтор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (84) 5-(4-хлор-3-метил-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (85) 4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}бензонитрил,
- (86) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}амино)-4-хлор-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (87) 5-(4,5-дихлор-2-фтор-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (88) 5-(4-хлор-2,5-дифтор-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (89) 5-(3,4-дифтор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (90) 5-[4-(дифторметил)-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (91) 5-(4-хлор-3-нитро-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (92) 5-(3-амино-4-хлор-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (93) 5-(4,5-дихлор-2-метил-3-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (94) 5-(4-хлор-2-метил-5-{{[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (95) 5-(4-хлор-2-фтор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (96) 5-(2,4-дихлор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (97) 5-(3-бром-4-хлор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (98) 5-(3-хлор-4-метил-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (99) 5-(3-фтор-4-метил-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (100) 5-(4-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-1H-индазол-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (101) 5-[4-хлор-3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-5-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (102) 5-(4-хлор-3-циклопропил-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (103) 5-(3-хлор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-[(пропан-2-ил)окси]фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (104) 5-(3-хлор-4-метокси-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (105) 5-(3-хлор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (106) 5-[3-{{(1S)-1-[(1R,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (107) 5-[3-(пентафтор-λ6-сульфанил)-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (108) 5-[3-{{(4-фторпиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (109) 5-[3-{{(3-фторпиперидин-3-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (110) 2-хлор-5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}бензонитрил,
- (111) 5-[3-{{(1R)-1-[(1R,4R)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (112) 5-(2-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (113) 5-[3-{{(1R)-2,2-дифтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (114) 5-[6-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (115) 5-[3-{[1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (116) 5-(4-{[(4-фторпиперидин-4-ил)метил]амино}-1H-индазол-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (117) 5-[3-({2-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (118) трет-бутил-(1r,4r)-4-{[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]метил}циклогексан-1-карбоксилат,
- (119) (1r,4r)-4-{[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]метил}циклогексан-1-карбоновая кислота,
- (120) 5-[3-({[(1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (121) (1r,4r)-4-{[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]метил}циклогексан-1-карбоксамид,
- (122) 5-[3-{[(4-этилпиперидин-4-ил)метил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (123) 5-(4-хлор-3-фтор-5-{[(4-фторпиперидин-4-ил)метил]амино}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (124) 5-{4-бром-1-[(пиперидин-4-ил)метил]-1H-индазол-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (125) 5-[3-{{(1S)-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (126) 5-[3-({[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (127) 5-[3-({[(3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (128) 5-[4-(метансульфонил)-3-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (129) 5-[3-фтор-5-{[(4-фторпиперидин-4-ил)метил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (130) 5-{3-{{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}(метил)амино]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (131) 5-[3-({[(1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (132) 5-[3-(метил{{[(1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (133) 5-[3-{{[3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метил]амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (134) 5-[3-({1-[(3S)-пирролидин-3-ил]пропан-2-ил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (135) 5-[3-({[(1R,3s,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (136) 5-[3-({1-[(3R)-пирролидин-3-ил]пропан-2-ил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (137) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (138) 5-[3-({(1S)-1-(пиперидин-4-ил)пропил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (139) 5-(4-хлор-3-фтор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)пропил}амино} фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (140) 5-[3-{{(1R)-2,2-дифтор-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (141) 5-[3-({[(3R,4R)-3-метилпиперидин-4-ил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (142) 5-[3-{{(1S)-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (143) 5-[3-{{(2-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (144) 5-[3-{{(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (145) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (146) 5-[4-(трифторметил)-3-{{(1R)-2,2,2-трифтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино} фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (147) 5-[4-(трифторметил)-3-{{(1S)-2,2,2-трифтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино} фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (148) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (149) 5-[3-{{(1S)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (150) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (151) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (152) 5-[3-{{(1R)-2-фтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (153) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (154) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-бромфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (155) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил}этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (156) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил}этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (157) 5-[3-{{(1S)-1-(азепан-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (158) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил)амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (159) 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (160) 5-[3-фтор-5-{{(1R)-2-фтор-1-(пиперидин-4-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (161) 5-[3-{{2-[(2r,5r)-5-амино-1,3-диоксан-2-ил]циклопропил}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (162) 5-[3-{{(1S)-1-(азокан-5-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (163) 5-[3-{{(1R)-2,2-дифтор-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил}амино}-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (164) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (165) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (166) 5-[3-({[(1R,3S)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (167) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-5-фтор-4-метоксифенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (168) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]этил)амино)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (169) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-4-хлор-2,5-дифторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (170) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (171) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-5-бром-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (172) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-5-фтор-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (173) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-4-этокси-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (174) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-4,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,



- (175) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-5-фтор-4-[(пропан-2-ил)окси]фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (176) 5-[3-({[(1S,3R)-3-амино-2,2-диметилциклобутил]метил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (177) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}амино)-4-хлор-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (178) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-4-хлор-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (179) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-4,5-дихлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (180) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-5-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (181) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]пропил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (182) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-5-бром-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (183) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-аминоциклобутил]этил}амино)-4-хлор-5-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (184) N-[(1S,3R)-2,2-диметил-3-{{[5-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-(трифторметил)анилино]метил}циклобутил]ацетамид
- (185) 5-[3-{{(1S)-1-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (186) 5-[3-({(1S)-1-[(2S,3R)-4-аминокубан-1-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (187) 5-[3-{{(1S)-1-(4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)этил}амино}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (188) 5-[3-({(S)-1-[(2S, 5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (189) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(метиламино)циклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (190) 5-[3-фтор-5-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(метиламино)циклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (191) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (192) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(метиламино)циклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (193) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(этиламино)циклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (194) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-аминоциклогексил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (195) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(этиламино)циклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (196) 5-[3-{{(1S)-1-{{(1s,3R)-3-[(циклопропилметил)амино]циклобутил}этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (197) 5-[3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (198) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]пропил}амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (199) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-аминоциклопентил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (200) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-аминоциклопентил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (201) 5-[3-{{(1S)-1-{{(1r,4S)-4-[(2-гидроксиэтил)амино]циклогексил}этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (202) 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (203) 5-[3-фтор-5-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(метиламино)циклобутил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (204) 5-[3-фтор-5-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(метиламино)циклогексил]этил}амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (205) 5-(4-хлор-3-{[метил(пиперидин-4-ил)амино]метил}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (206) 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (207) 5-[3-фтор-5-{{(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (208) 5-[3-фтор-5-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(метиламино)циклобутил]этил}амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (209) 5-[3-{{(1S)-2-фтор-1-(4-фторпиперидин-4-ил)этил]амино}}-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (210) 5-[3-фтор-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (211) 5-[3-фтор-5-({(1S)-1-[(3R,4R)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (212) 5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-{{(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]амино}}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (213) 5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-{{(1S)-1-(4-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}}фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (214) 5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (215) 5-(3-((1-ацетилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-4-хлорфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (216) 5-[4-(дифторметокси)-3-фтор-5-((1S)-1-[(2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (217) 5-[3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (218) 5-[3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (219) 5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (220) 5-[4-(дифторметокси)-3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (221) 5-[4-хлор-3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (222) 5-[4-хлор-3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (223) 5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (224) 5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-(трифторметокси)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (225) 5-[3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-этилпиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (226) 5-[3-((1S)-1-[(3R,4R)-3-этилпиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (227) 5-[3-фтор-5-((1S)-1-[(3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил]этил)амино)-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (228) 5-[3-фтор-4-метил-5-((1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил)амино)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (229) 5-[3-((1S)-1-[(3S,4S)-3-этилпиперидин-4-ил]этил)амино)-5-фтор-4-метилфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (230) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-4-циклопропил-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (231) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-4-этил-5-фторфенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (232) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-5-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (233) 5-[3-((1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил)амино)-5-фтор-4-(пропан-2-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,

- (234) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}сульфанил)-4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (235) 5-{4-бром-3-[(пиперидин-4-ил)метокси]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (236) 5-{4-бром-3-[1-(пиперидин-4-ил)этокси]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (237) 5-(3-{1-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]этокси}-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (238) 5-(3-{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метокси}-4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (239) 5-{3-[1-(пиперидин-4-ил)этокси]-4-(трифторметил)фенил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (240) 5-[3-({[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метокси}-4-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (241) 5-(3-{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метокси}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (242) 5-(4-хлор-3-{{[(1s,3s)-3-(пиперазин-1-ил)циклобутил]метокси}фенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (243) 5-(3-{{[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]метокси}-4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (244) 5-(1-{{[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]метил}-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (245) 5-фтор-1-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}-7-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-он,
- (246) 5-[(4E)-5-фтор-4-(метоксиимино)-1-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-метилпиперидин-4-ил]этил}-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (247) 5-(4-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (248) 5-{8-фтор-4-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (249) 5-(4-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}-8-фтор-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (250) 5-{{(2R)-8-фтор-2-метил-4-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (251) 5-{{(2S)-8-фтор-2-метил-4-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (252) 5-[(2S)-4-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (253) 5-[(2R)-4-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-аминоциклогексил]этил}-8-фтор-2-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он,
- (254) 5-{9-фтор-5-[(1S)-1-(пиперидин-4-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-7-ил}-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая 1,3,4-оксадиазолон по любому из п.п. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента.

13. Ингибитор киназы Р1М, содержащий 1,3,4-оксадиазолон по любому из п.п. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента.

14. Терапевтическое средство для рассеянного склероза, ревматоидного артрита, пищевой аллергии, астмы, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, воспалительной болезни кишечника, язвенного колита, атопического дерматита, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, хронического обструктивного заболевания легких, аллергического заболевания дыхательных путей, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, гиперэозинофильного синдрома, хориоамнионита, анкилозирующего спондилита, злокачественной миастении, псориаза, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака пищевода, рака яичников, рака матки, рака почки, рака печени, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака молочной железы, рака легких, рака головы и шеи, глиомы, остеосаркомы, рака мочевого пузыря, острого лимфолейкоза, острого миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза, В-клеточной лимфомы множественной миеломы, Т-клеточной лимфомы, рака кожи, саркомы Капоши, ходжкинской лимфомы, миелолипролиферативной опухоли, аденокистозной карциномы, саркомы Юинга, Т-клеточного лейкоза взрослых, мезотелиомы, острого промиелоцитарного лейкоза, хориокарциномы, липосаркомы, нейробластомы, семиномы или лимфобластной лимфомы, инфекции вирусом Эпштейна-Барра, гемофагоцитарного синдрома, для которого известно, что в нем участвует вирус Эпштейна-Барра, гриппа, гепатита С, сальмонеллеза, герпесвирусной инфекции, вагинальной трихомонадной инфекции, гранулоцитарного эрлихиоза человека, апластической анемии, атеросклероза, легочной гипертензии, диабета, увеличенной предстательной железы или болезни Альцгеймера, в которых во всех участвует киназа Р1М, терапевтическое средство содержит 1,3,4-оксадиазолон по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента.

По доверенности