

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202192047 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.12.08

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 413/06 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.01.24

---

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

---

(31) 62/796,411; 62/822,353; 62/934,900

(32) 2019.01.24; 2019.03.22; 2019.11.13

(33) US

(86) PCT/US2020/014910

(87) WO 2020/154571 2020.07.30

(71) Заявитель:  
ЮМАНИТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:  
Врона Ивона, Озбоя Керем, Лукас  
Мэттью, Пандиа Бхаумик, Ле  
Бурдоннек Бертран (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены соединения, применимые для лечения неврологических расстройств и первичного рака головного мозга. Соединения по изобретению отдельно или в комбинации с другими фармацевтически активными агентами можно применять для лечения или профилактики неврологических расстройств и первичного рака головного мозга.

A1

202192047

202192047

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570583EA/011

### СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

#### Уровень техники

Неполное понимание молекулярных нарушений, вызывающих заболевание, а также ограниченный арсенал надежных модельных систем способствовали неудачам в создании успешных методов лечения заболеваний, модифицирующих болезнь, против распространенных и прогрессирующих неврологических расстройств, таких как болезнь Паркинсона (PD) и болезнь Альцгеймера (AD). На многих направлениях наблюдается прогресс в поиске агентов, которые могут остановить развитие этих расстройств. Однако современные методы лечения большинства, если не всех этих заболеваний, не приносят почти никакого облегчения. В частности, существует потребность в улучшенных способах и композициях для лечения нейродегенеративных заболеваний, чтобы улучшить качество жизни людей, страдающих такими заболеваниями.

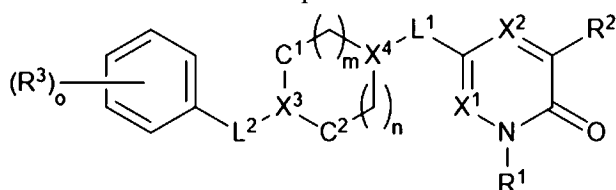
Кроме того, наиболее трудно поддаются лечению рак мозга и нервной системы. Прогноз для пациентов с этими видами рака зависит от типа и местоположения опухоли, а также от стадии ее развития. Для многих типов рака мозга средняя продолжительность жизни после появления симптомов может составлять месяцы, год или два. Лечение состоит в основном из хирургического удаления и лучевой терапии. Также используется химиотерапия, но набор подходящих химиотерапевтических средств ограничен. Использование известных химиотерапевтических средств наряду с хирургией и радиацией редко увеличивает выживаемость намного больше, чем это достигается только хирургическим вмешательством и радиацией.

Соответственно, существует потребность в разработке методов лечения, которые могут изменить течение заболеваний головного мозга (включая первичный рак головного мозга) и нейродегенеративных заболеваний.

#### Краткое изложение изобретения

В изобретении представлены соединения, которые модулируют активность SCD (например, SCD1 и/или SCD5), фармацевтические композиции, включающие такие соединения и способы применения таких соединений и композиций для модулирования активности SCD для лечения первичного рака и заболеваний мозга и расстройств, связанных с токсичностью, вызванной белками, такими как токсичность, связанная с неправильной укладкой и/или агрегацией белков (например, неврологическое расстройство, такое как PD или AD).

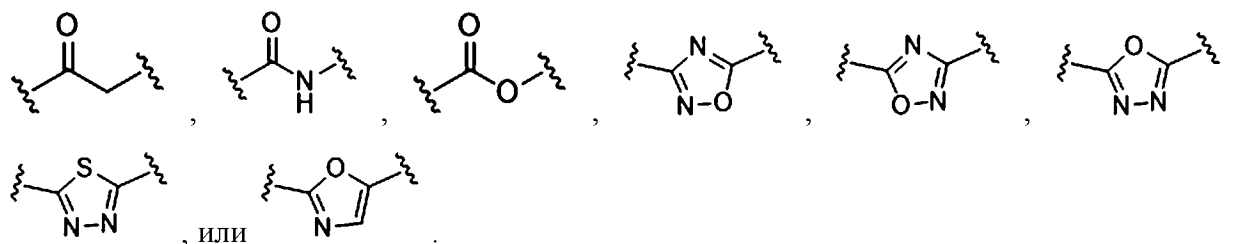
В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I):



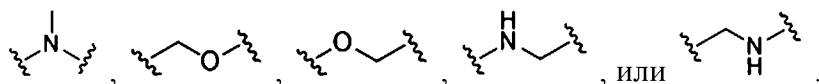
(I)

где:  $m$  равно 0 или 1;  $n$  равно 0, 1, или 2;  $o$  равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5;  $C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены, чтобы сформировать связь; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; каждый из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой, независимо, CH или N, где  $X^1$  и  $X^2$  не являются одновременно N;  $X^3$  представляет собой  $CR^4$  или N; или  $X^3$  и  $C^1$  или  $C^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена;  $X^4$  представляет собой CH или N; где по крайней мере один из  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой N;  $R^4$  представляет собой H,  $OR^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, или галоген;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или  $X^3$  и  $L^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена или его фармацевтически приемлемой соли; где соединение не имеет структуры Соединения 6, Соединения 12, Соединения 13, Соединения 40 или Соединения 106.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой



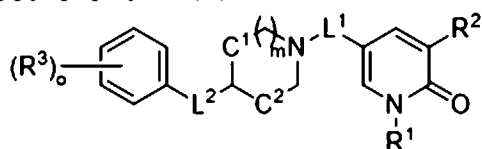
В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  отсутствует,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, O, NH,



В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $m$  равно 0 и  $n$  равно 0;  $m$  равно 0 и  $n$  равно 1;  $m$  равно 0 и  $n$  равно 2;  $m$  равно 1 и  $n$  равно 0;  $m$  равно 1 и  $n$  равно 1; или  $m$  равно 1 и  $n$  равно 2.

В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген (например, F, Cl, Br, или I), циано, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, (например, метил, этил), необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси (например, метокси), или  $C_{1-6}$  перфторалкил (например, перфторметил).

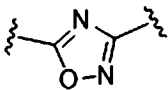
В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (II):

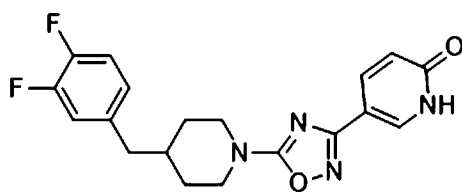


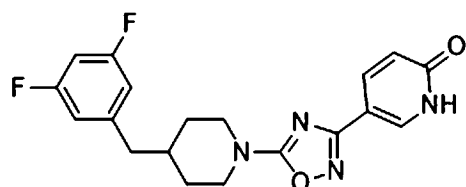
## (II)

где:  $m$  равно 0 или 1;  $o$  равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5;  $C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены, чтобы сформировать связь; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^5$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или его фармацевтически приемлемую соль; где соединение не имеет структуры Соединения 6, Соединения 12 или Соединения 13.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $m$  представляет собой 1. В некоторых вариантах

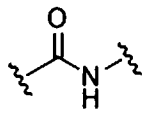
осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах

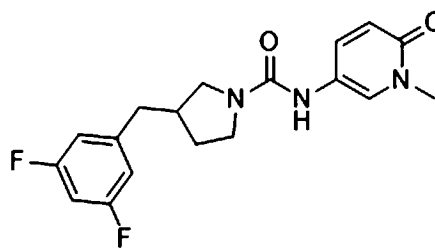
осуществления, соединение представляет собой  или



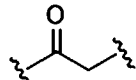
, или его фармацевтически приемлемую соль.

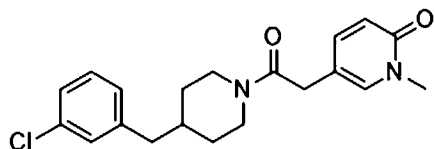
В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $m$  равно 0. В некоторых вариантах

осуществления изобретения,  $L^1$  равно . В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В еще дополнительных вариантах осуществления,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах

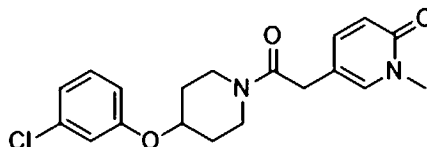


осуществления, соединение представляет собой \_\_\_\_\_, или его фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах осуществления изобретения,  $m$  равно 1. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой

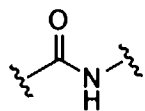


\_\_\_\_\_, или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах

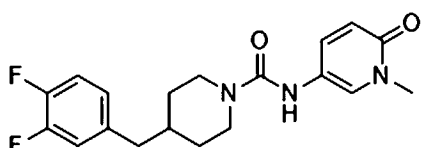


осуществления, соединение представляет собой \_\_\_\_\_, или его фармацевтически приемлемую соль.

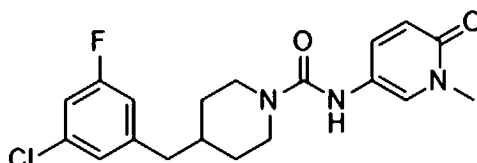
В еще других вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой

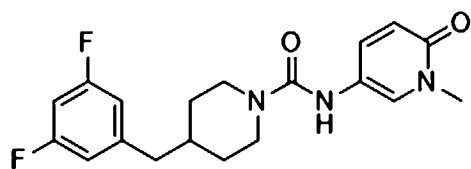


\_\_\_\_\_. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В еще других вариантах осуществления изобретения, соединение представляет

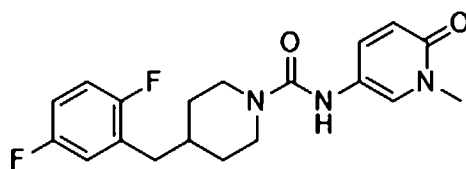


собой



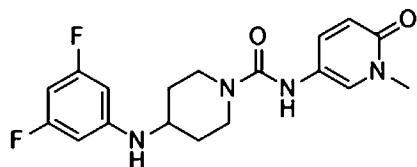


, или



, или его

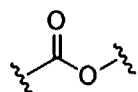
фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой



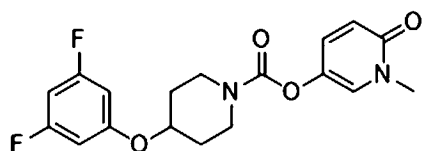
, или его фармацевтически приемлемую соль. В еще других

вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой O. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $o$  представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген.

В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой

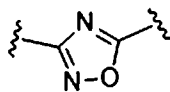
. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  представляет собой 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой



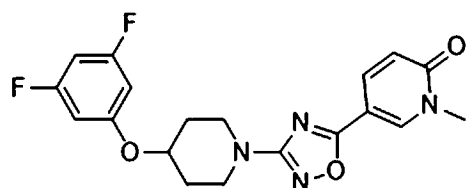
, или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще дополнительных вариантах осуществления,  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил. В некоторых вариантах осуществления

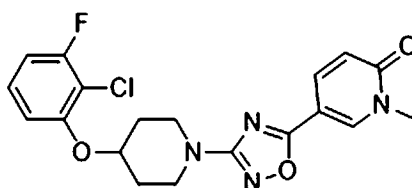
изобретения,  $L^1$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

изобретения,  $L^2$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой

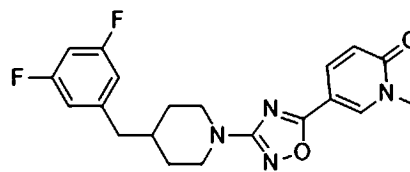


или

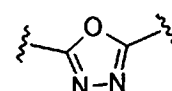


, или его

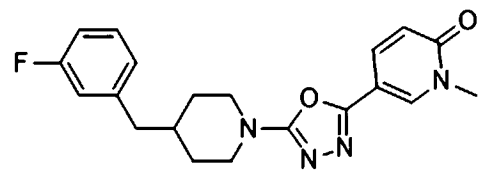
фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления



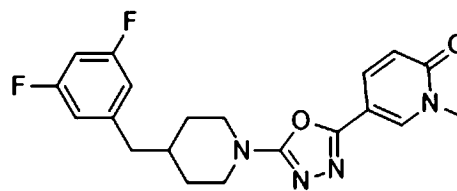
изобретения, соединение представляет собой , или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой

необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой

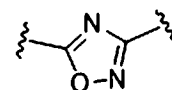


или

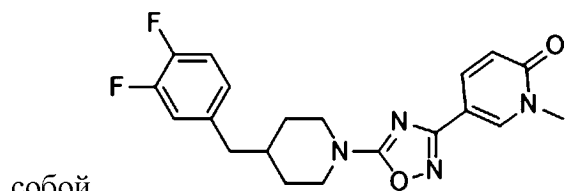


, или его

фармацевтически приемлемую соль.

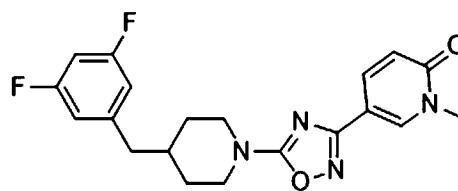
В еще других вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой

необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет



собой

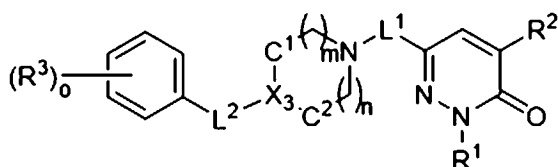
или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

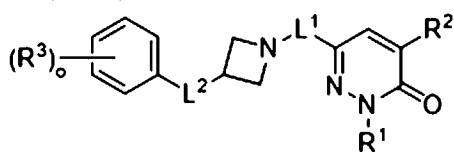
В дополнительных вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (III):



(III)

где:  $m$  равно 0 или 1;  $n$  равно 0, 1, или 2;  $o$  равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5;  $C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены, чтобы сформировать связь; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $X^3$  представляет собой  $CR^4$  или N; или  $X^3$  и  $C^1$  или  $C^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена;  $R^4$  представляет собой H,  $OR^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, или галоген;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или  $X^3$  и  $L^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена или его фармацевтически приемлемой соли; где соединение не имеет структуры Соединения 40 или Соединения 106.

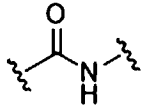
В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (III-A):



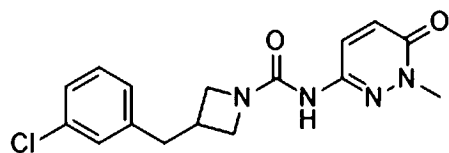
(III-A)

где:  $o$  равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^5$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой метил. В

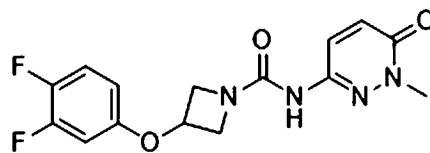
некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1. В еще дополнительных вариантах осуществления,  $R^3$  представляет

собой галоген. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой

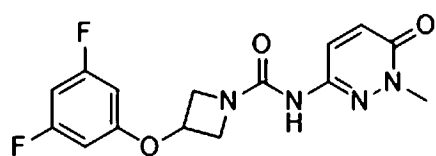


, или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления

изобретения, соединение представляет собой

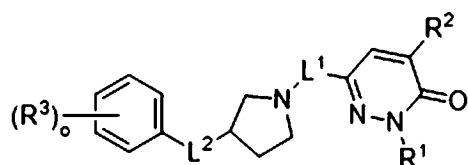


или



, или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительных вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (III-B):

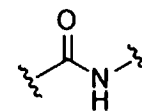


(III-B)

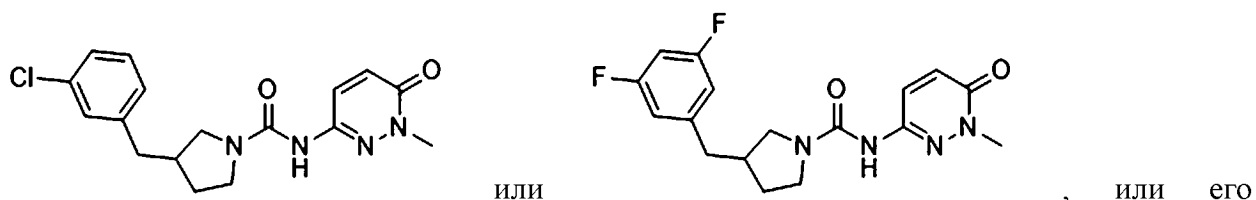
где:  $o$  равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^5$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5-$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой метил. В

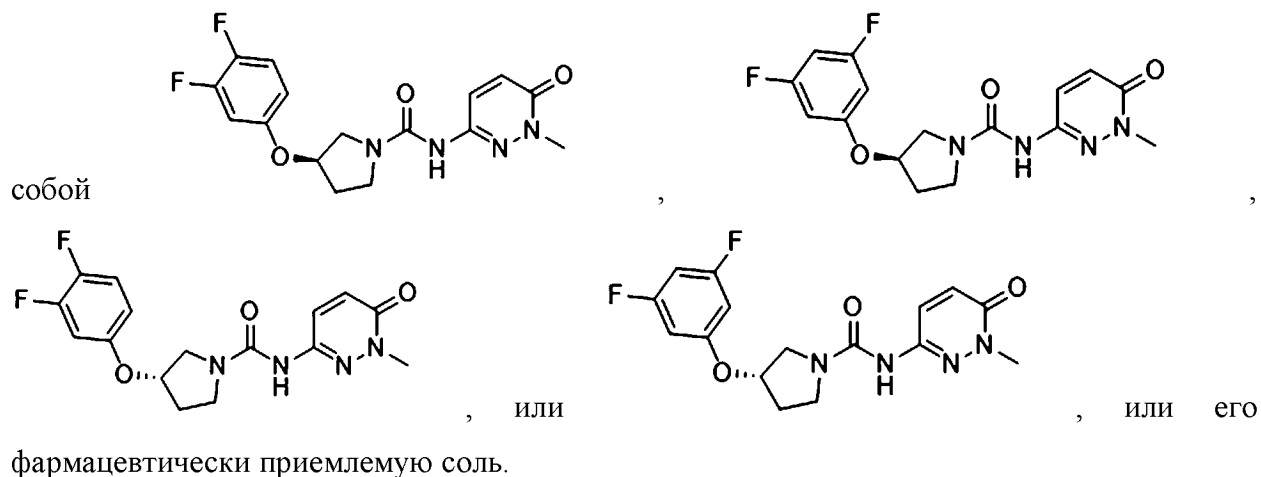
некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой



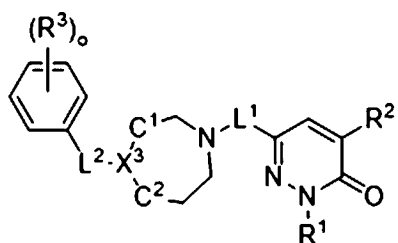
. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой



фармацевтически приемлемую соль. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В еще других вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение представляет



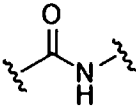
В еще других вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (III-C):

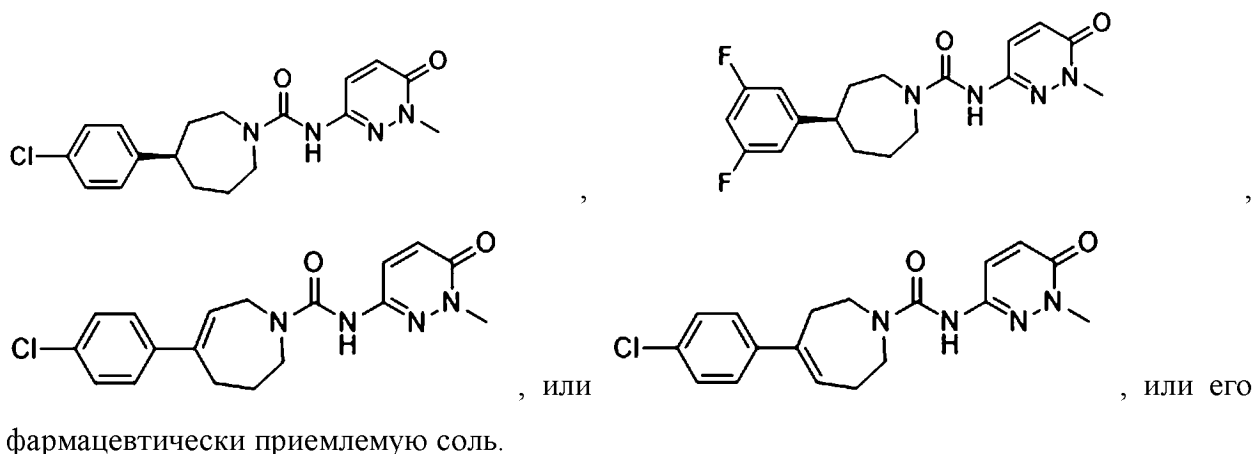


(III-C)

где:  $o$  равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5;  $C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены, чтобы сформировать связь; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $X^3$  представляет собой  $CR^4$  или N; или  $X^3$  и  $C^1$  или  $C^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена;  $R^4$  представляет собой H,  $OR^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, или галоген;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или  $X^3$  и  $L^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена или его фармацевтически приемлемой соли.

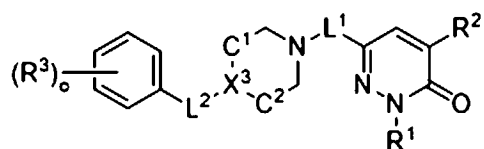
В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой метил. В

дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  отсутствует. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1 или 2. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой



фармацевтически приемлемую соль.

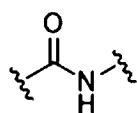
В дополнительных вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (III-D):

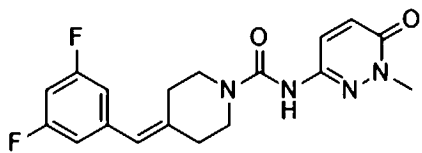


(III-D)

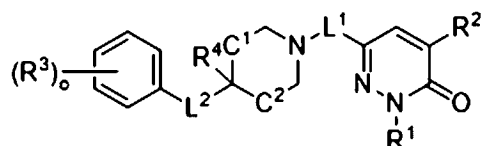
где:  $o$  равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5;  $C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены, чтобы сформировать связь; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$  представляет собой, независимо, Н или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $X^3$  представляет собой  $CR^4$  или N; или  $X^3$  и  $C^1$  или  $C^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена;  $R^4$  представляет собой Н,  $OR^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, или галоген;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или  $X^3$  и  $L^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена или его фармацевтически приемлемой соли; где соединение не имеет структуры Соединения 40 или Соединения 106.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой Н. В определенных вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой метил. В

некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $X^3$  и  $L^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах осуществления, соединение

представляет собой , или его фармацевтически приемлемую соль.

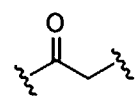
В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (III-D-1):

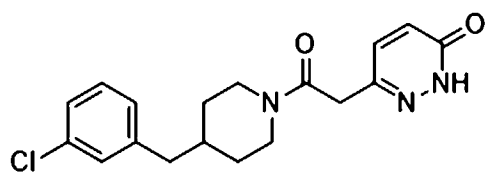


(III-D-1)

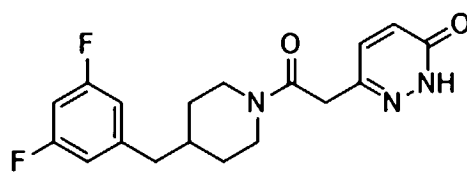
где:  $o$  равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5;  $C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены, чтобы сформировать связь; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^4$  представляет собой H,  $OR^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, или галоген;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5-$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или его фармацевтически приемлемую соль; где соединение не имеет структуры Соединения 40 или Соединения 106.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой H. В некоторых

вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой

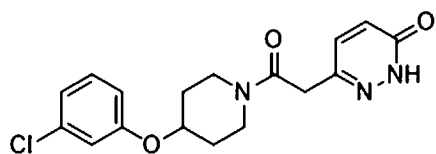


или



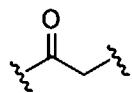
, или его

фармацевтически приемлемую соль. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой

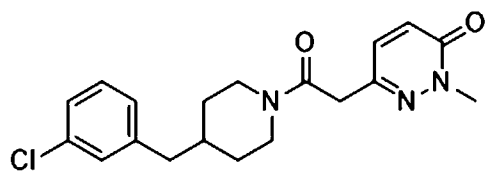


, или его фармацевтически приемлемую соль.

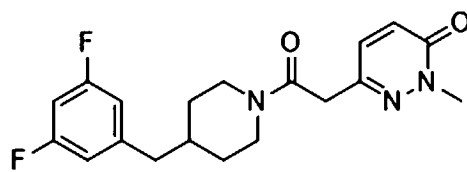
В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В еще других вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой Н. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой

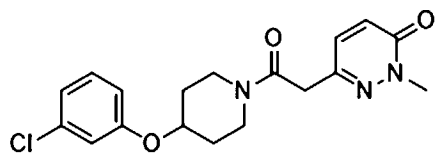


или



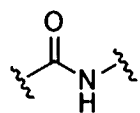
, или его

фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой Н. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой



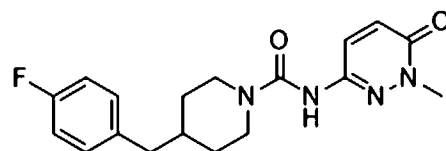
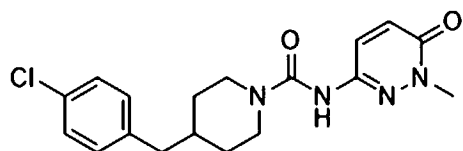
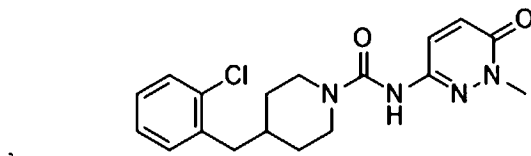
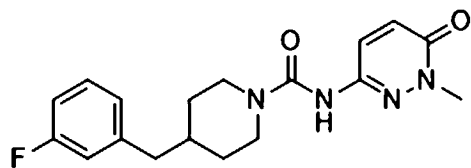
, или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще других вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой

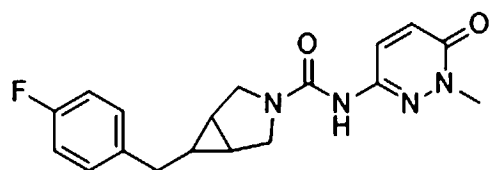


. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой

необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой

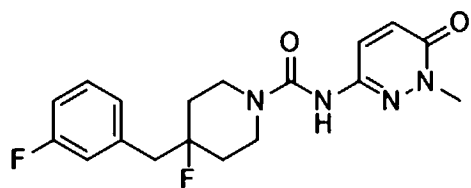


или

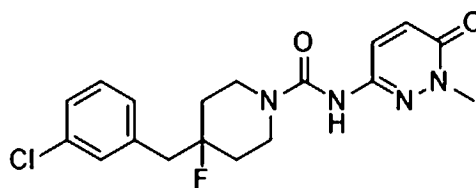


, или его фармацевтически приемлемую соль. В других

вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой



или

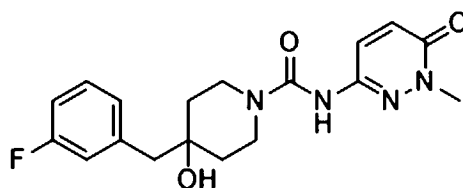


, или его

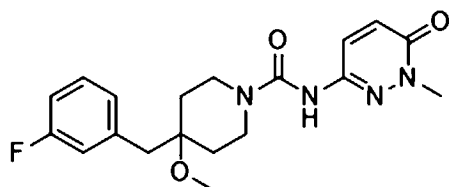
фармацевтически приемлемую соль. В еще других вариантах осуществления,  $R^4$  представляет собой  $OR^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение

представляет

собой

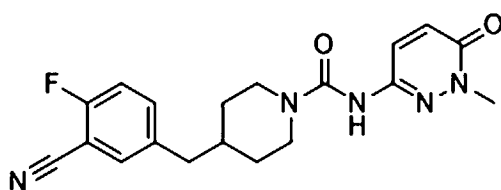
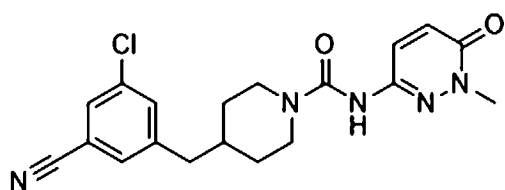
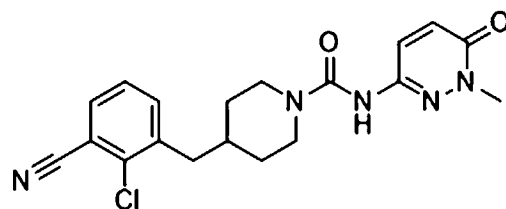
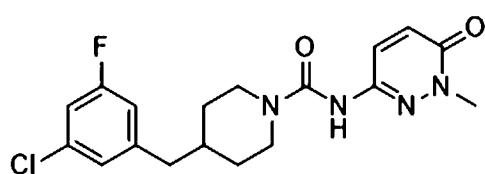
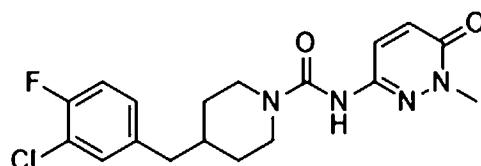
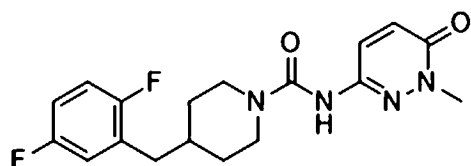
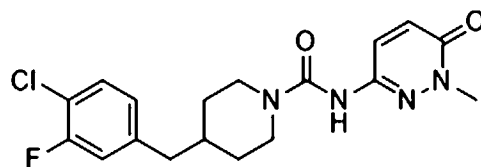
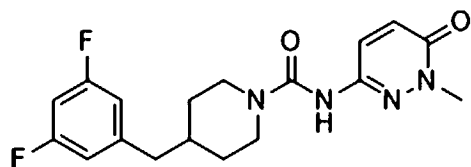
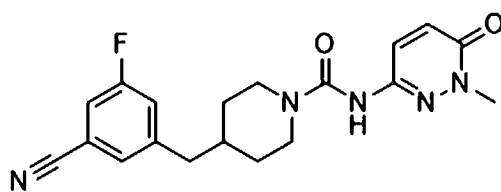
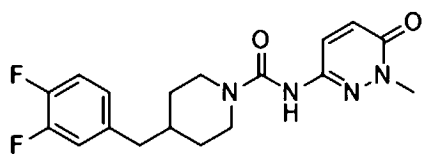


или



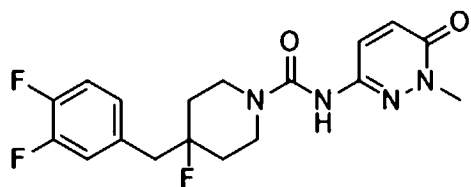
, или его фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах осуществления изобретения,  $n$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой, независимо, галоген или циано. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой



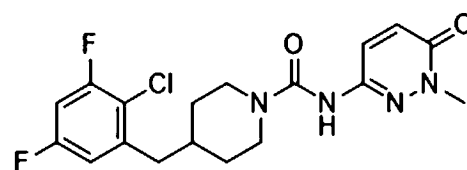
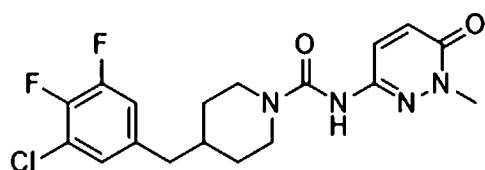
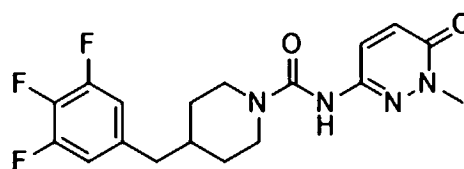
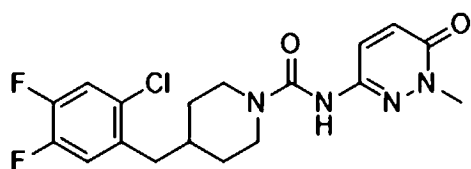
, или , или его фармацевтически приемлемую соль. В еще других вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения,

соединение представляет собой , или

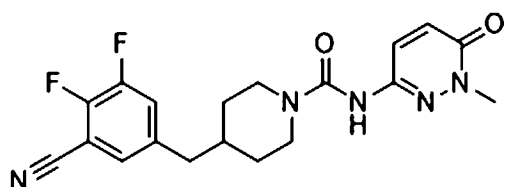


, или его фармацевтически приемлемую соль.

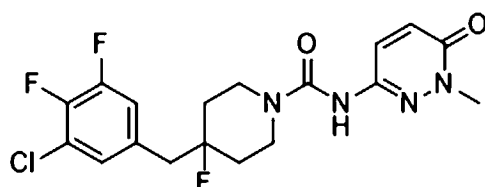
В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $n$  равно 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый  $R^3$  представляет собой, независимо, галоген или циано. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой



или

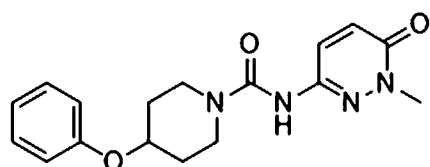


, или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой



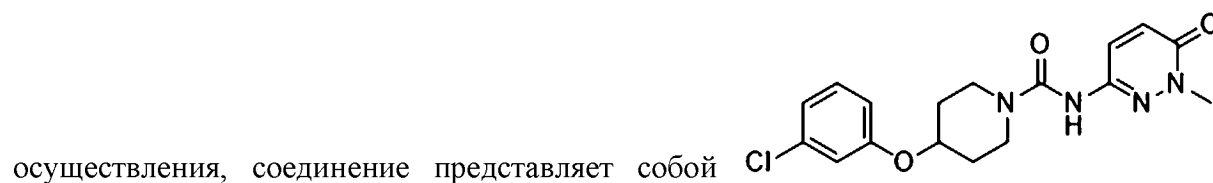
, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой О. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой

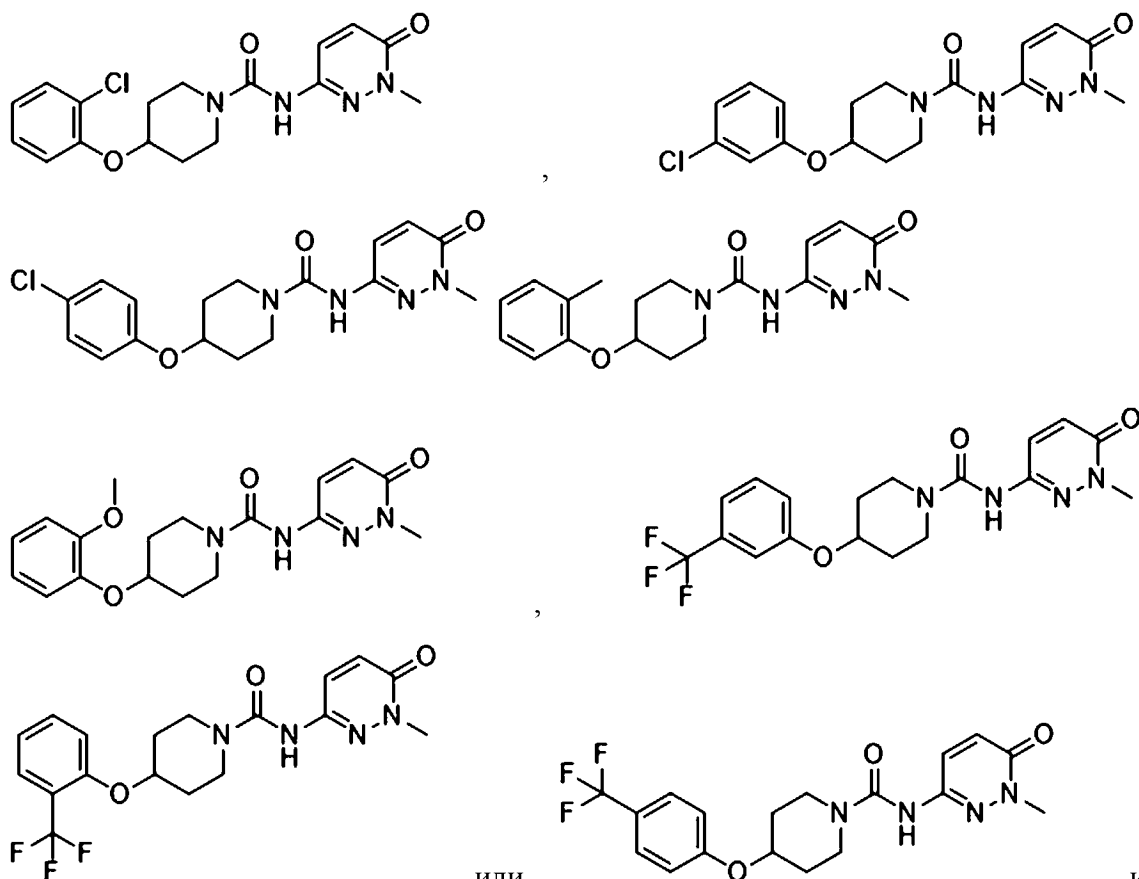


, или его фармацевтически приемлемую соль. В других

вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или  $C_{1-6}$  перфторалкил. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой Н. В конкретных вариантах

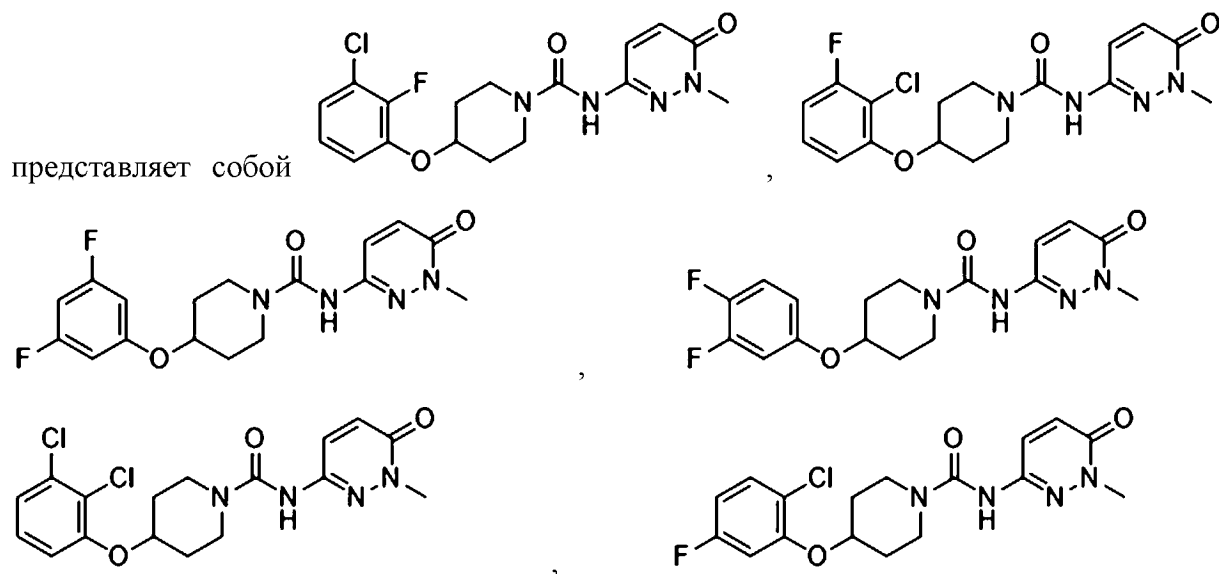


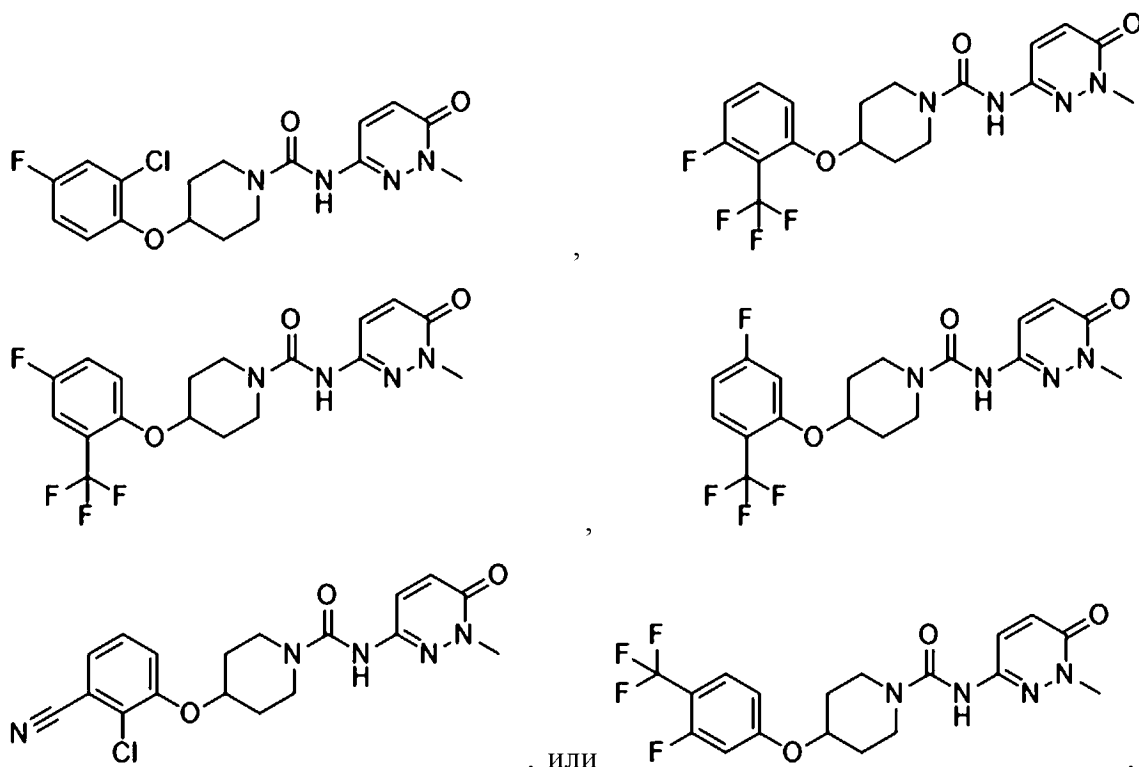
осуществления, соединение представляет собой



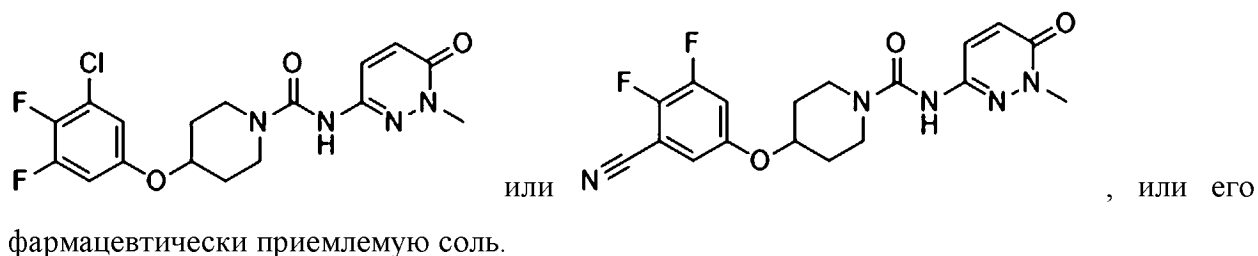
фармацевтически приемлемую соль.

В еще других вариантах осуществления,  $n$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый  $R^3$  представляет собой, независимо, галоген,  $C_{1-6}$  перфторалкил, или циано. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В конкретных вариантах осуществления изобретения, соединение



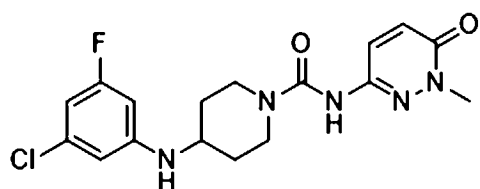


В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген или циано. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой

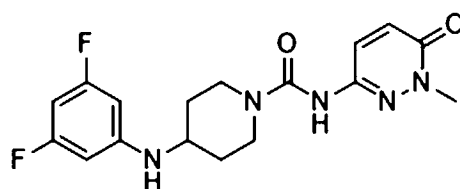


В еще других вариантах осуществления,  $L^2$  представляет собой  $NR^5$ . В определенных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  перфторалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой





, или

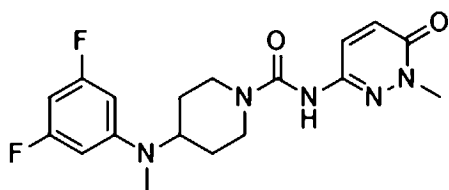


, или его

фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления изобретения,  $L^2$

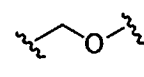
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $n$  равно

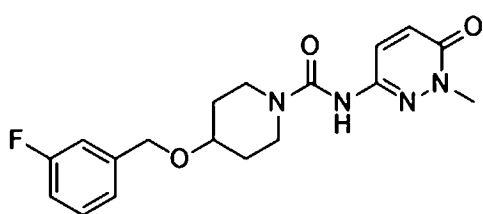
2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой



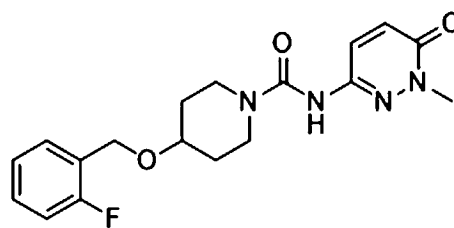
, или его фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В конкретных вариантах осуществления,  $L^2$

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $n$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой

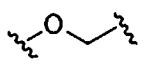


или



, или его

фармацевтически приемлемую соль. В дополнительных вариантах осуществления

изобретения,  $L^2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $n$  равно 1. В определенных вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  перфторалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В конкретных вариантах осуществления,

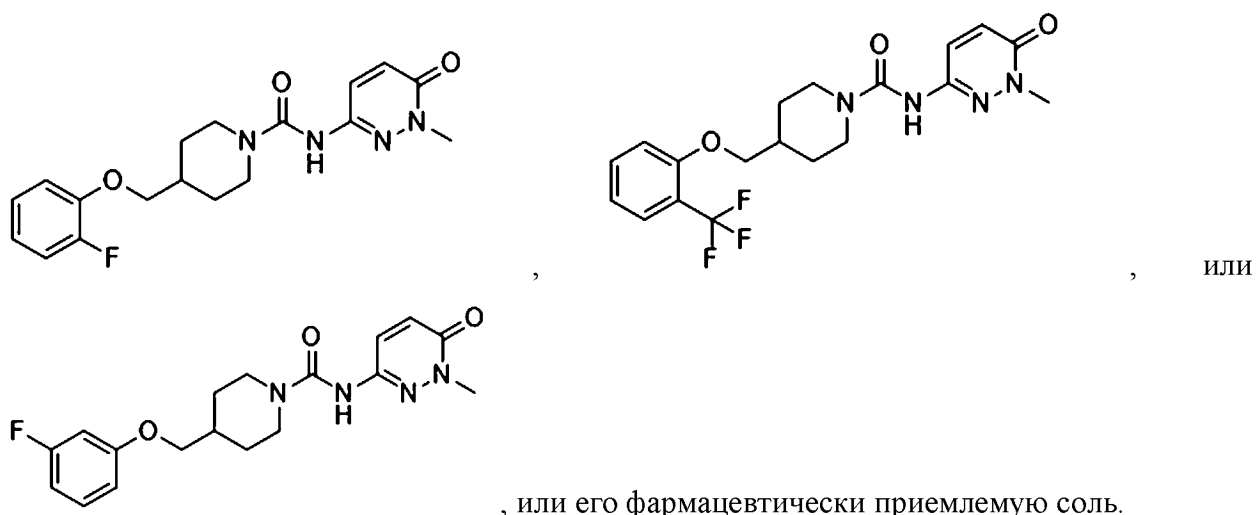


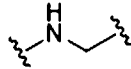
соединение

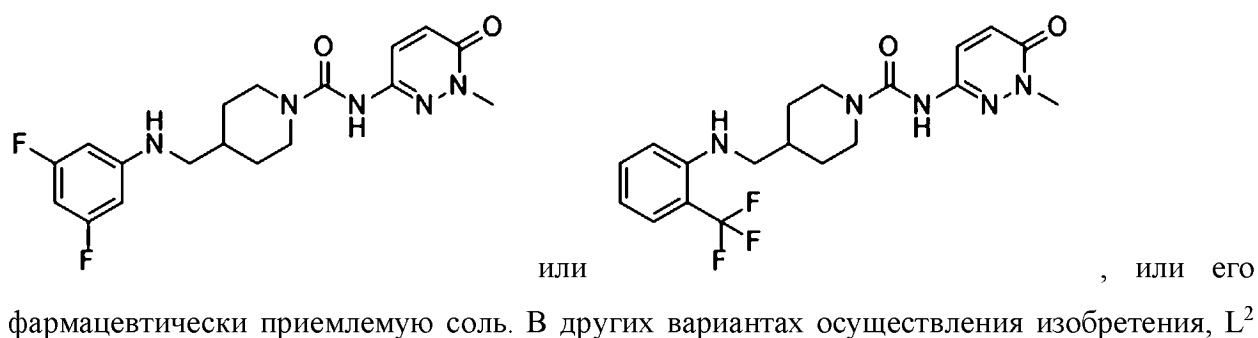
представляет

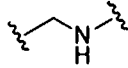
собой

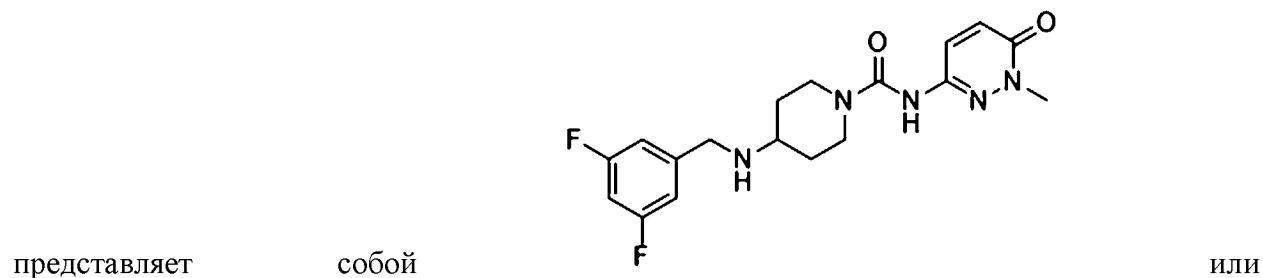
,

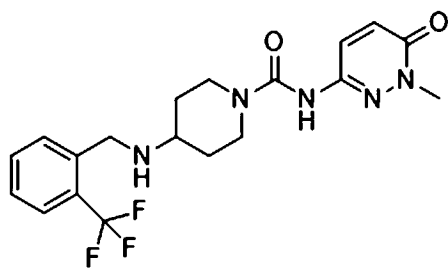


В еще дополнительных вариантах осуществления,  $L^2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  перфторалкил. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой



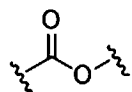
представляет собой . В определенных вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1 или 2. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  перфторалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение





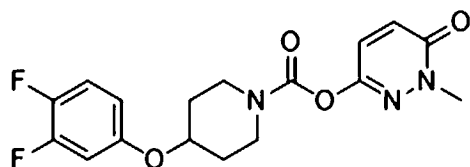
, или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще других вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой

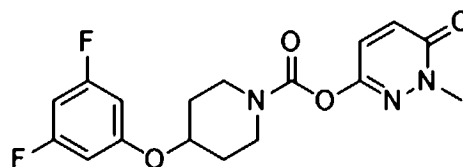


. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой О.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  представляет собой 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой Н. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой

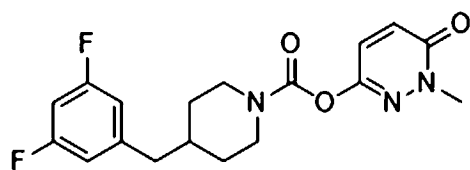


, или



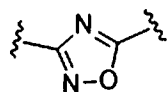
, или его

фармацевтически приемлемую соль. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В определенных вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой



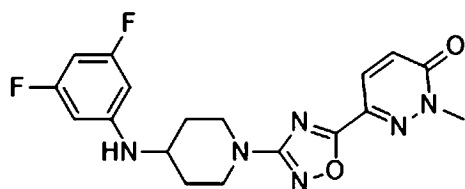
, или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероалкил. В конкретных вариантах осуществления,  $L^1$

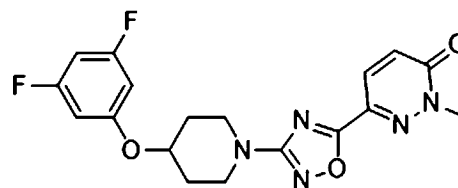


представляет собой

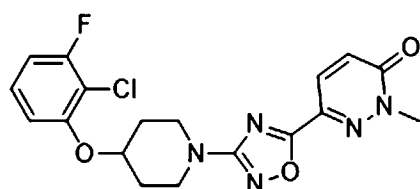
. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой Н. В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой



, или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В еще других вариантах осуществления,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой Н. В конкретных вариантах осуществления,

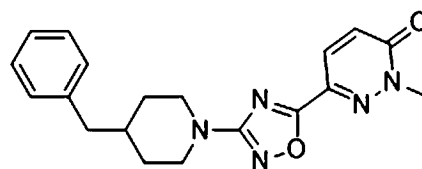


соединение представляет собой или

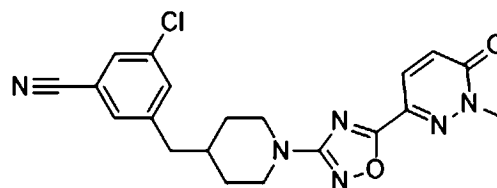
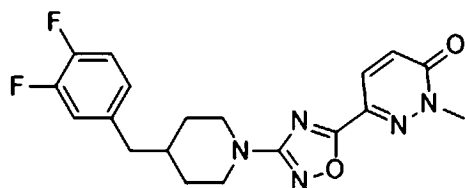
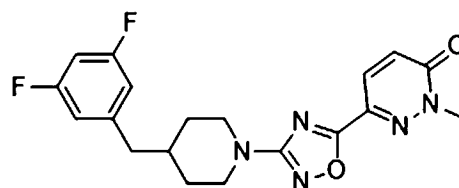
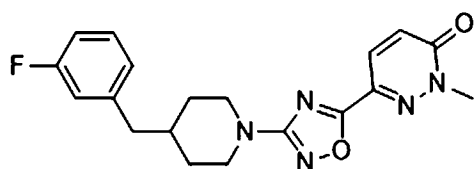


, или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще других вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 0, 1, или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый  $R^3$  представляет собой, независимо, галоген или циано. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой Н. В дополнительных вариантах осуществления

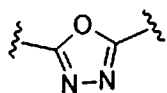


изобретения, соединение представляет собой

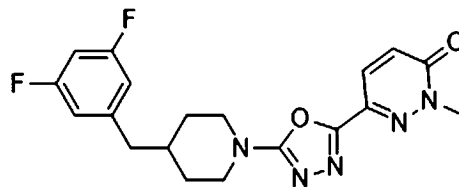


, или , или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой



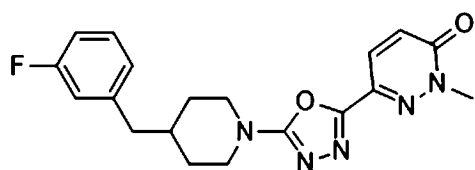
. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В определенных вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В конкретных вариантах осуществления изобретения, соединение



представляет

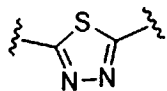
собой

или

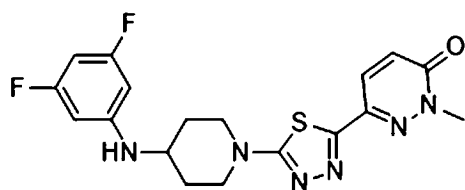


, или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще других вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой

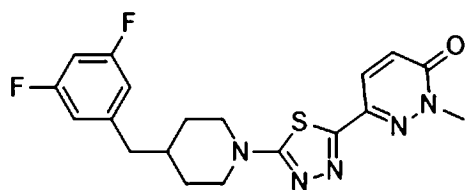


. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой NH. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой

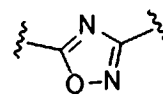


, или его фармацевтически приемлемую соль. В

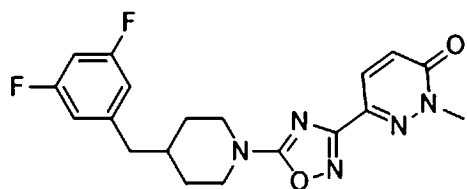
дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В конкретных вариантах осуществления,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой



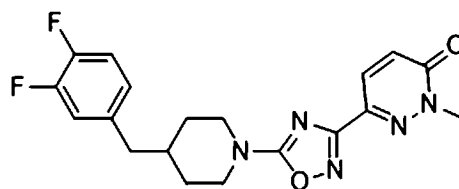
, или его фармацевтически приемлемую соль.



В еще других вариантах осуществления,  $L^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой

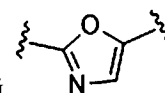


или

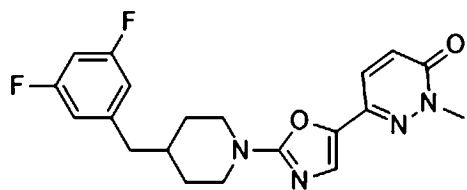


, или его

фармацевтически приемлемую соль.

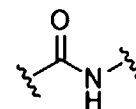


В других вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой

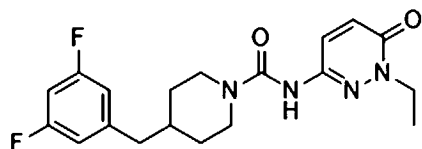


, или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще других вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой этил. В

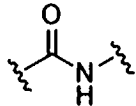


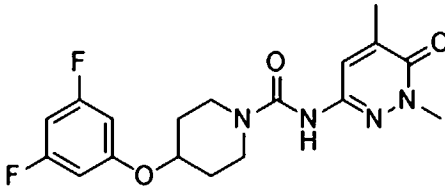
некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $o$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой

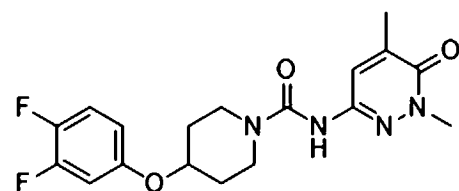


, или его фармацевтически приемлемую соль. В конкретных

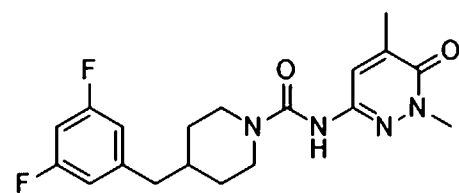
вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой метил. В некоторых

вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой O. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, o равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В конкретных вариантах осуществления,

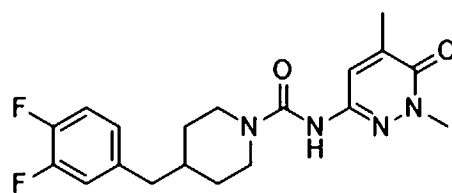
соединение представляет собой  или



, или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, o равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет собой



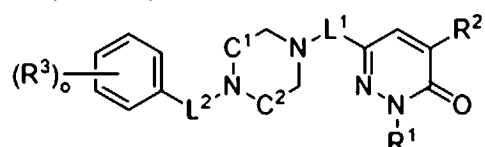
или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (III-D-2):

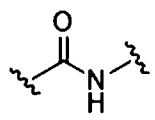


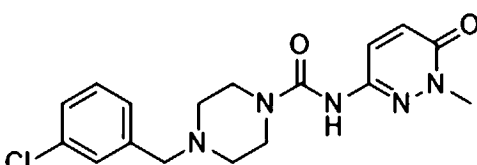
(III-D-2)

где: o равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5;  $C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены, чтобы сформировать связь; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^5$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$

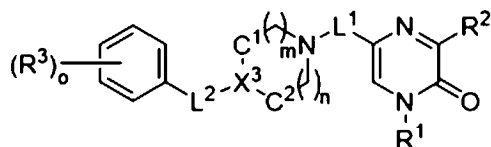
перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой H. В

конкретных вариантах осуществления,  $L^1$  представляет собой . В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, o равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления изобретения, соединение представляет

соебой , или его фармацевтически приемлемую соль.

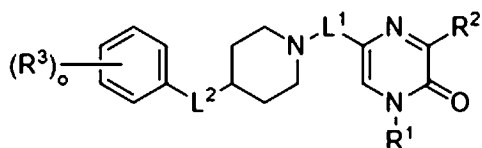
В еще других вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (IV):



(IV)

где: m равно 0 или 1; n равно 0, 1, или 2; o равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5;  $C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены, чтобы сформировать связь; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $X^3$  представляет собой  $CR^4$  или N; или  $X^3$  и  $C^1$  или  $C^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена;  $R^4$  представляет собой H,  $OR^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, или галоген;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или  $X^3$  и  $L^2$  объединяются с образованием необязательно замещенного алкена или его фармацевтически приемлемой соли.

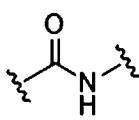
В дополнительных вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (IV-A):

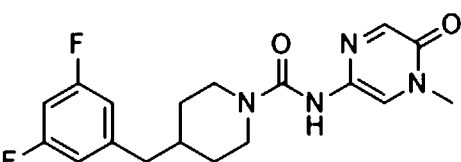
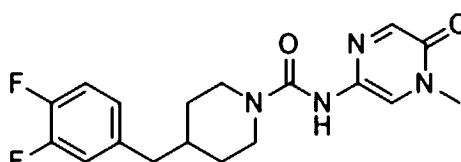


(IV-A)

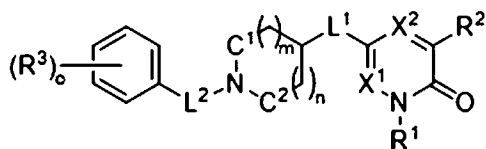
где:  $\phi$  равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^5$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5-$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и  $L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, или отсутствует; или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой H. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^1$  представляет собой метил. В

некоторых вариантах осуществления изобретения,  $L^1$  представляет собой . В определенных вариантах осуществления изобретения,  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $\phi$  равно 2. В дополнительных вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение представляет

с собой  или , или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение имеет структуру формулы (V):

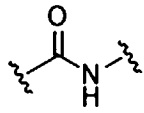


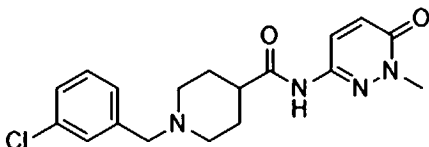
(V)

где:  $m$  равно 0 или 1;  $n$  равно 0, 1, или 2;  $\phi$  равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5;  $C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены, чтобы сформировать связь; каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$  представляет собой, независимо, H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси, или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; каждый из  $X^1$  и  $X^2$  представляет собой, независимо, CH или N, где  $X^1$  и  $X^2$  не являются одновременно N;  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5-$ ;  $X^5$  представляет собой NH, O,

или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил; и L<sup>2</sup> представляет собой O, NR<sup>5</sup>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, или отсутствует; или его фармацевтически приемлемую соль.

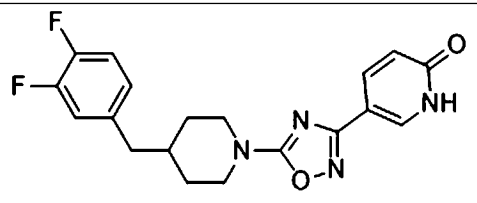
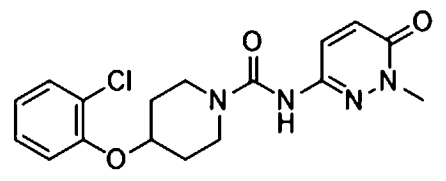
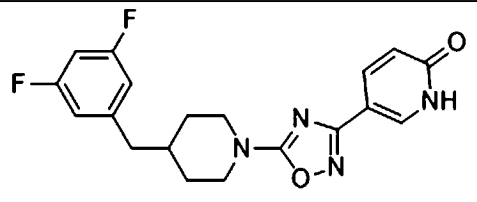
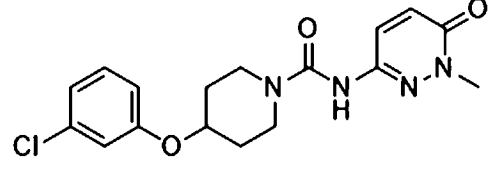
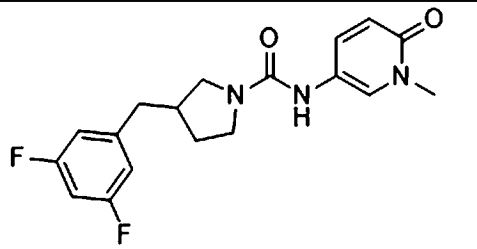
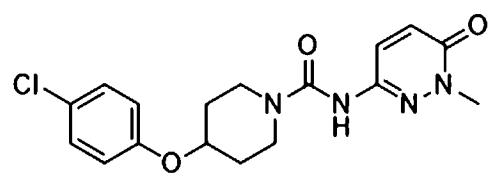
В определенных вариантах осуществления изобретения, X<sup>1</sup> представляет собой N и X<sup>2</sup> представляет собой CH. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, R<sup>2</sup> представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>1</sup> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, m представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, n равно 1. В еще других вариантах

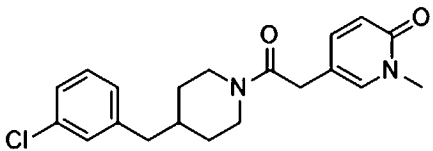
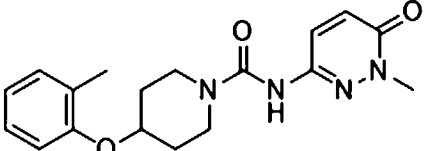
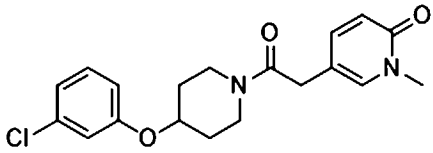
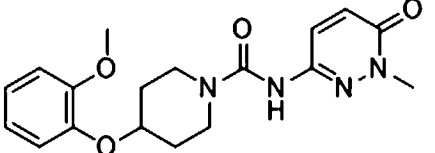
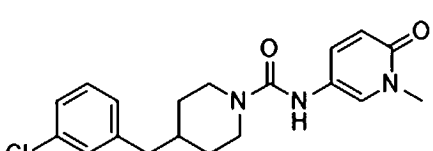
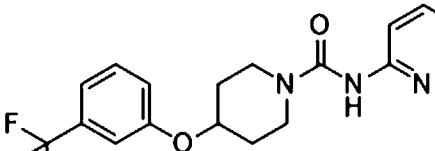
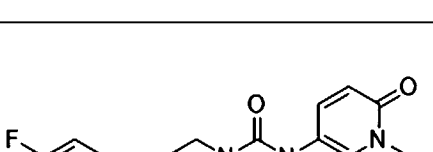
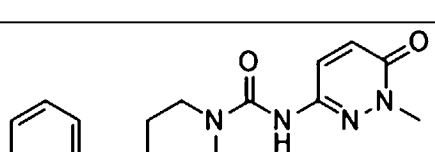
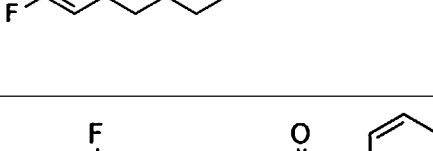
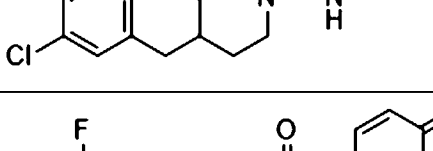
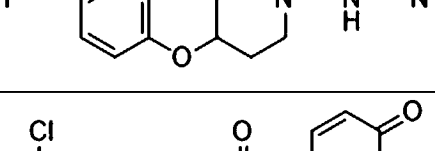
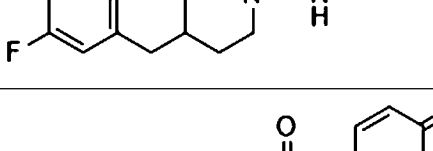
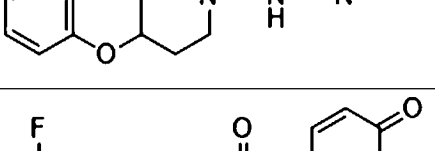
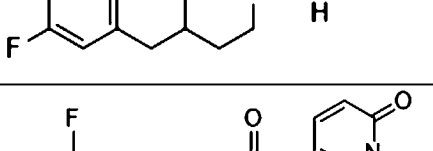
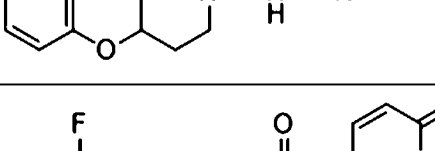
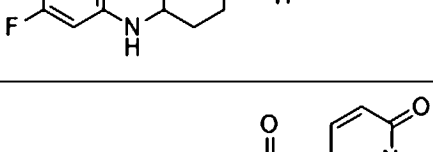
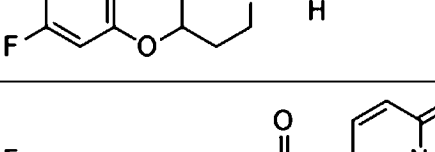
осуществления, L<sup>1</sup> представляет собой . В конкретных вариантах осуществления, L<sup>2</sup> является необязательно замещенным C<sub>1-6</sub> алкилом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, o равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>3</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления

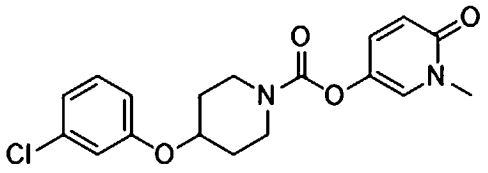
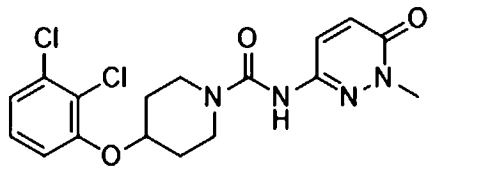
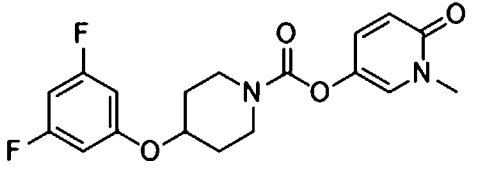
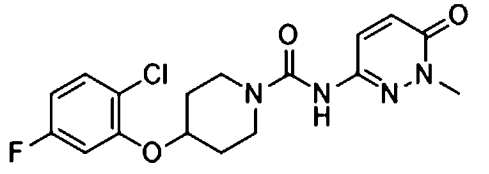
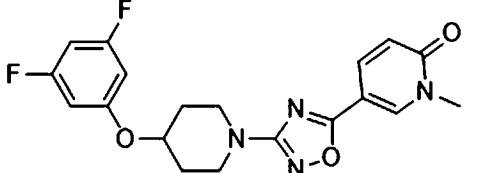
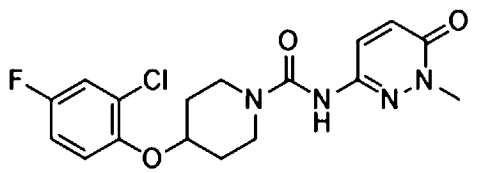
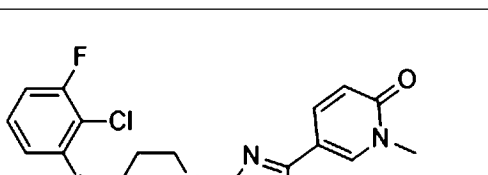
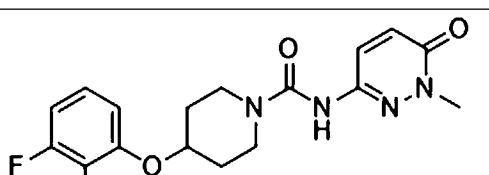
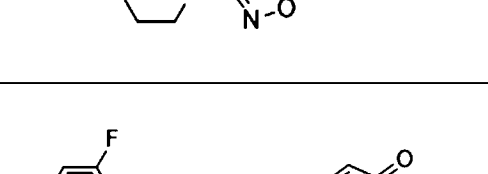
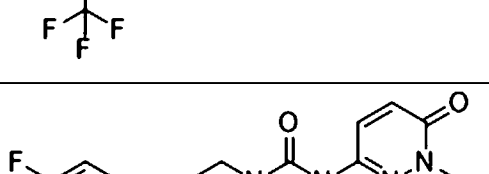
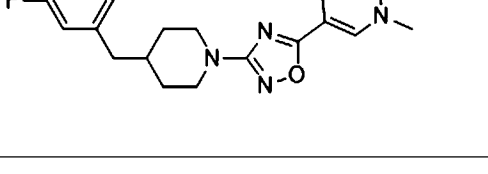
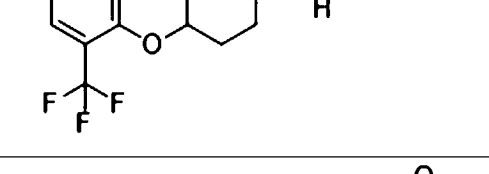
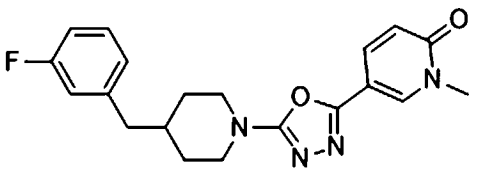
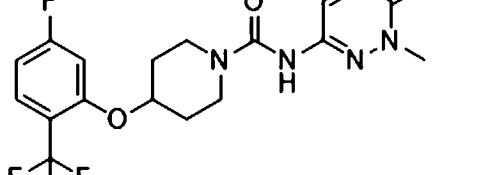
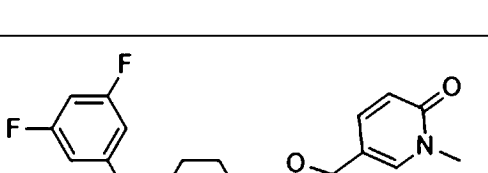
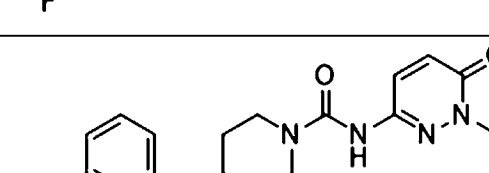
изобретения, соединение представляет собой , или его фармацевтически приемлемую соль.

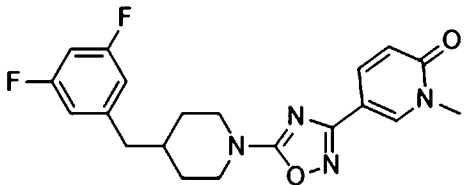
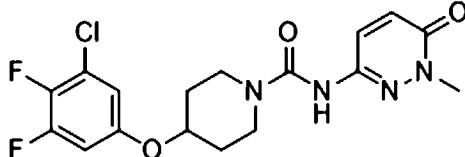
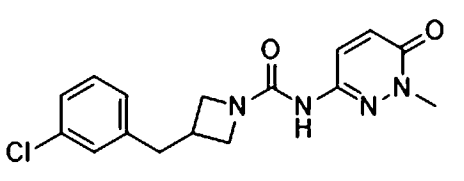
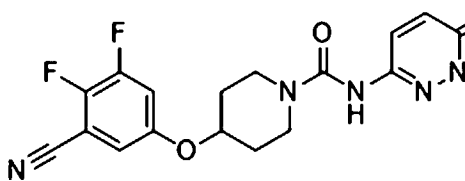
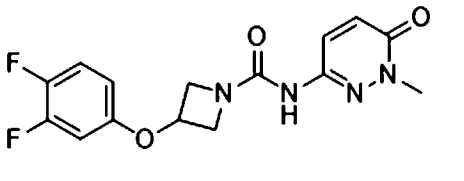
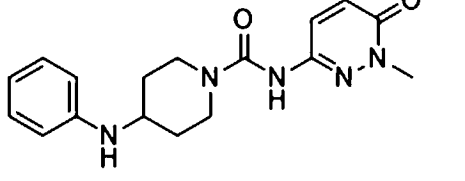
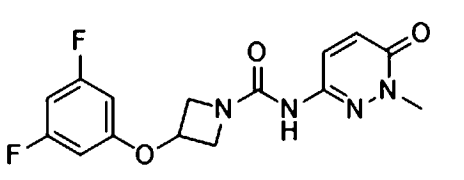
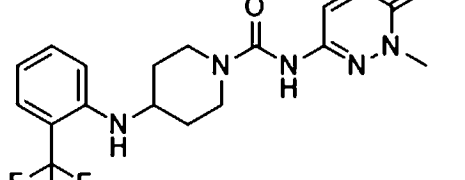
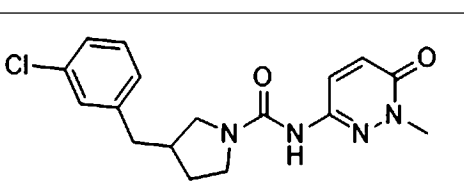
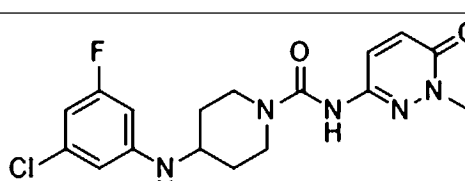
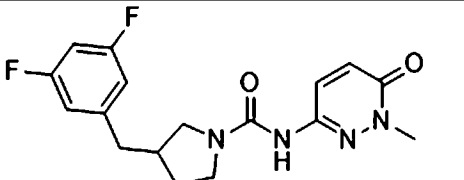
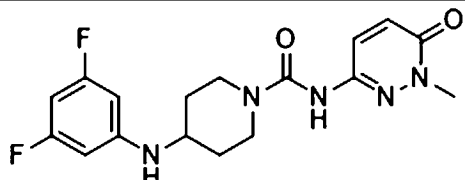
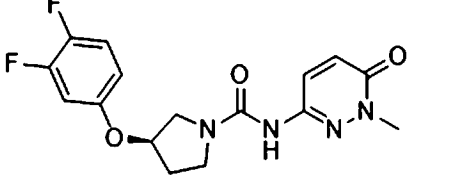
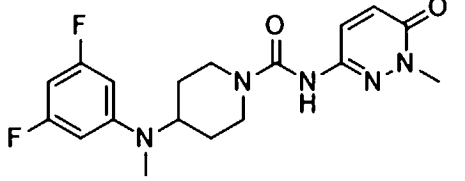
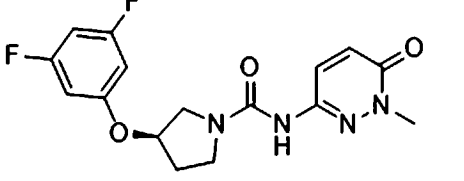
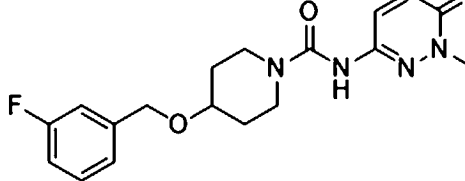
В другом аспекте изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру любого из соединений 1-5, 7-11, 14-39, 41-105, 107-136 в Таблице 1.

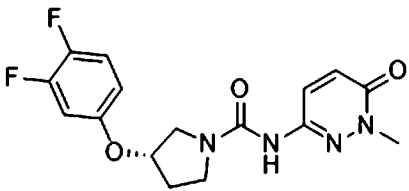
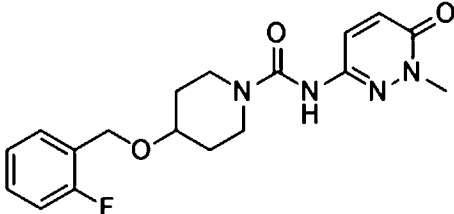
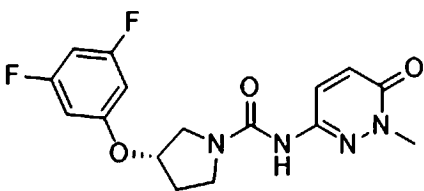
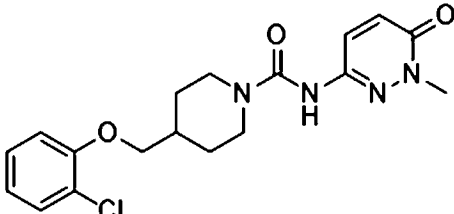
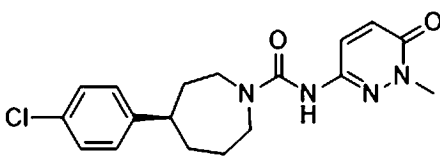
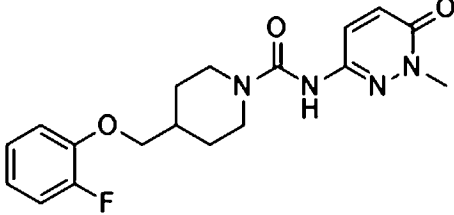
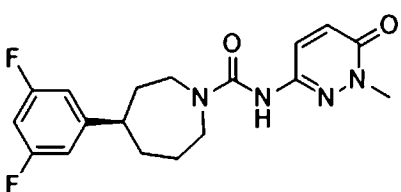
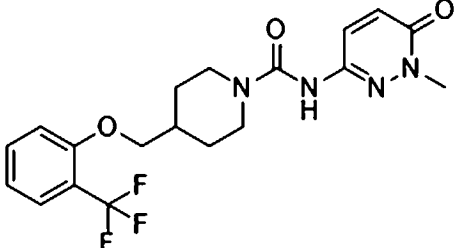
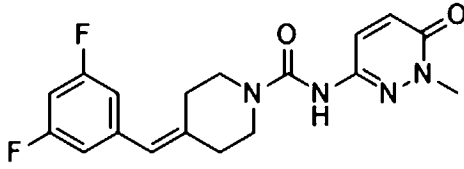
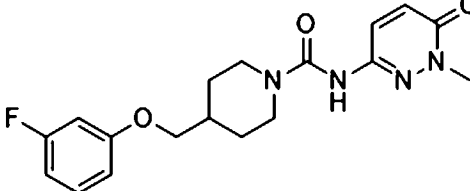
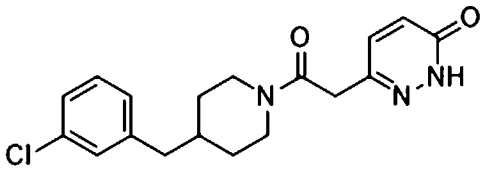
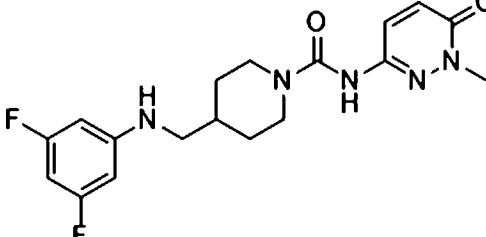
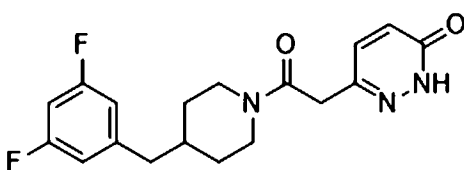
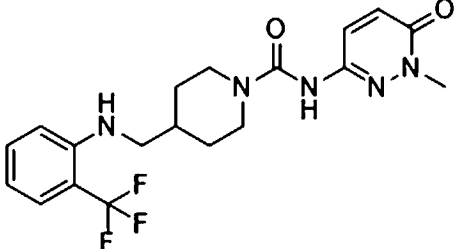
**Таблица 1. Соединения изобретения**

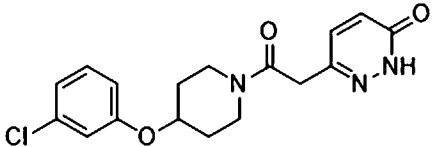
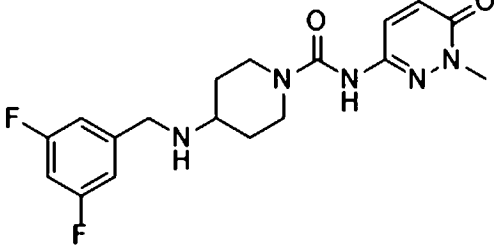
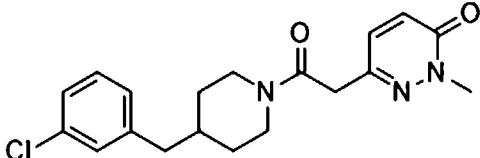
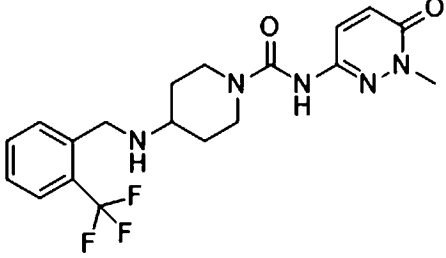
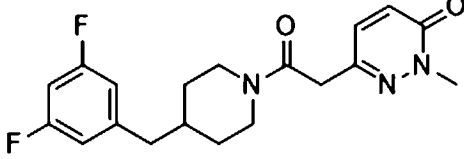
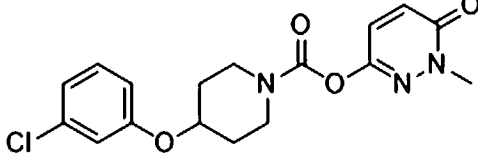
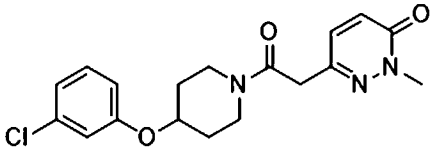
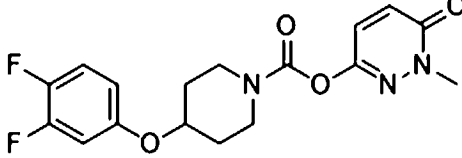
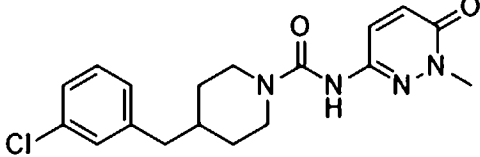
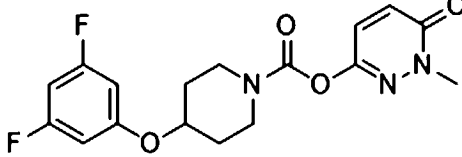
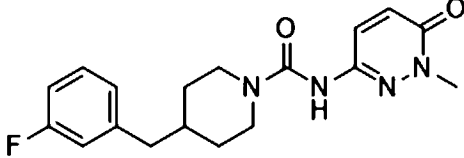
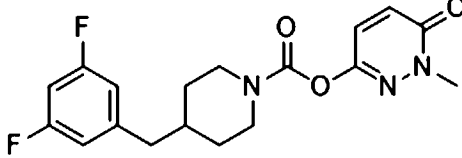
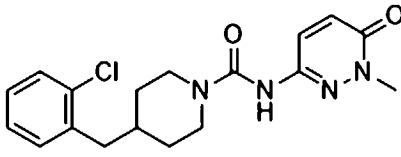
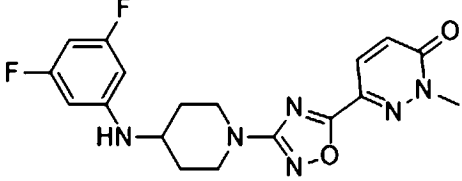
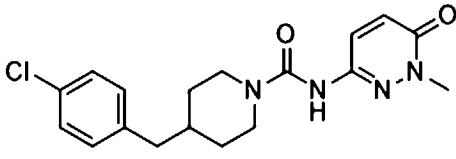
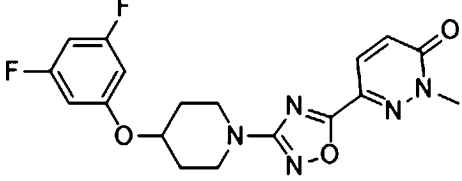
|   | Соединение                                                                          |    | Соединение                                                                           |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |  | 69 |  |
| 2 |  | 70 |  |
| 3 |  | 71 |  |

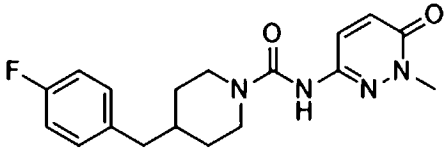
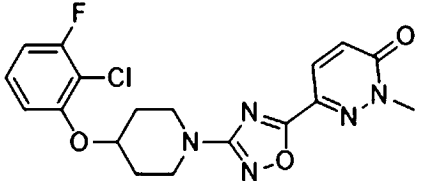
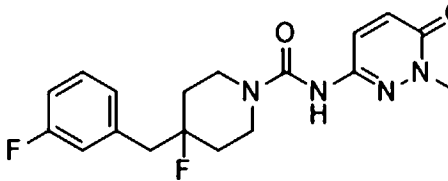
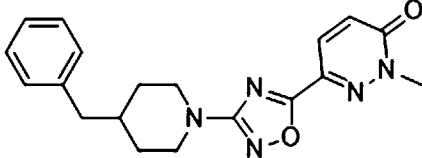
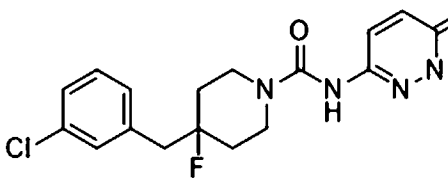
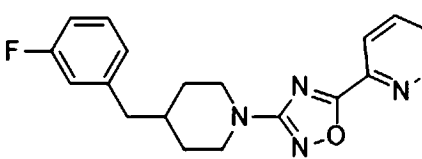
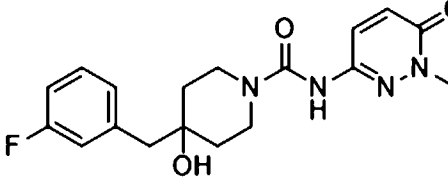
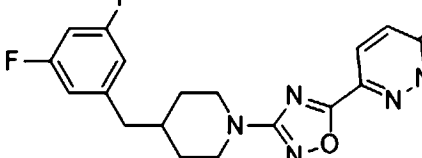
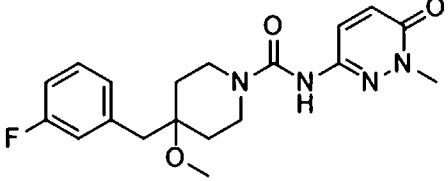
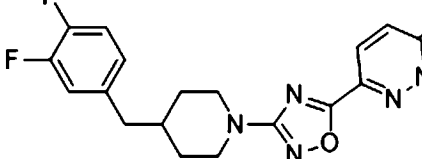
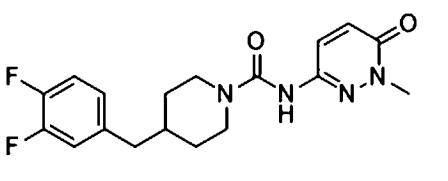
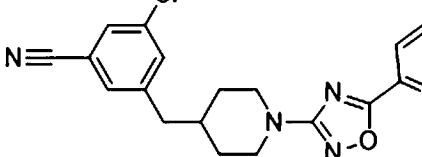
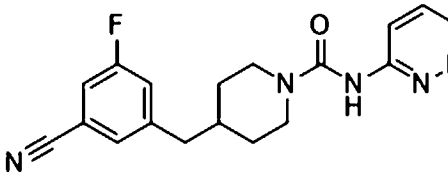
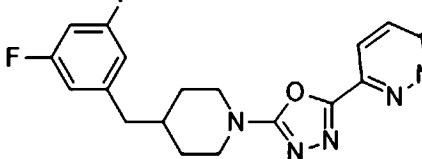
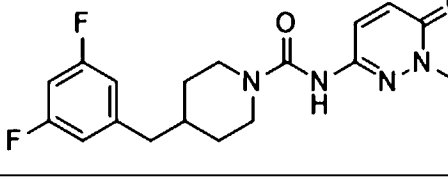
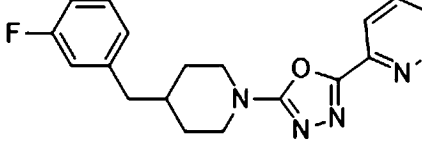
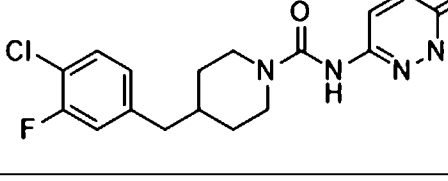
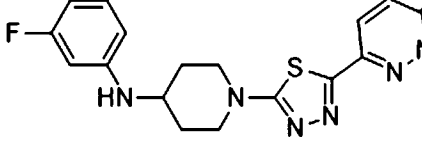
|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 4  |    | 72 |    |
| 5  |    | 73 |    |
| 6  |    | 74 |    |
| 7  |    | 75 |    |
| 8  |   | 76 |   |
| 9  |  | 77 |  |
| 10 |  | 78 |  |
| 11 |  | 79 |  |
| 12 |  | 80 |  |

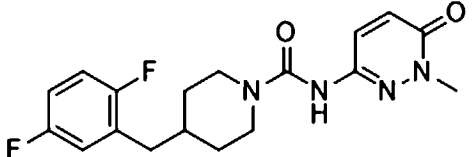
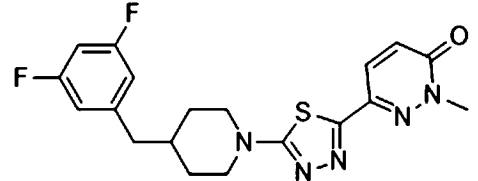
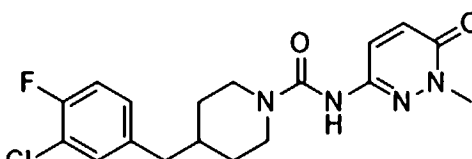
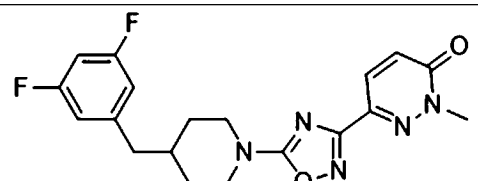
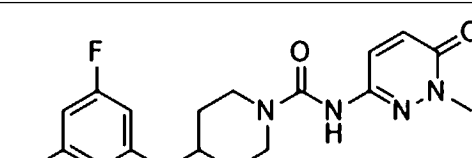
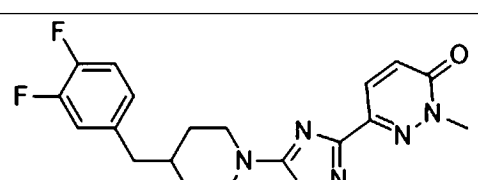
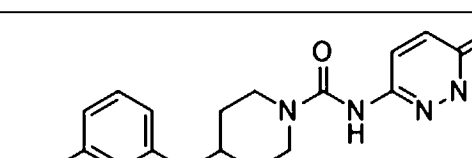
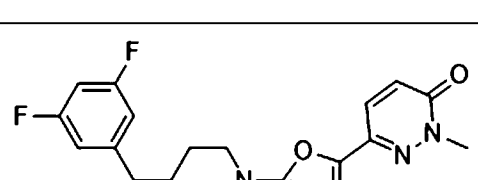
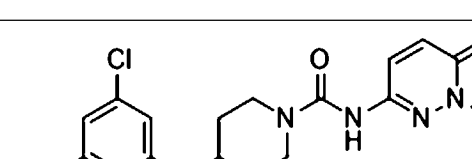
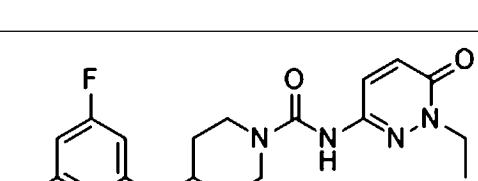
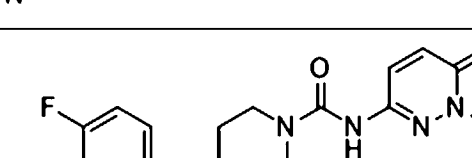
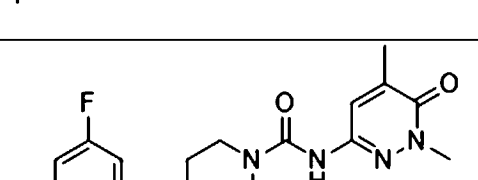
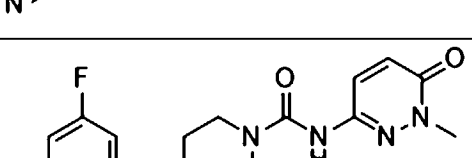
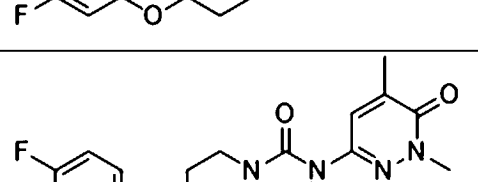
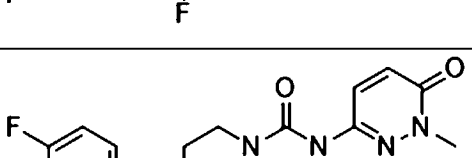
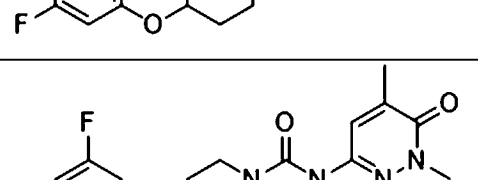
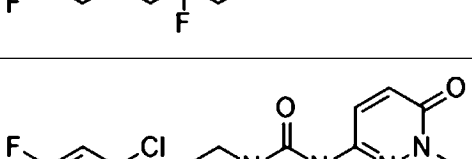
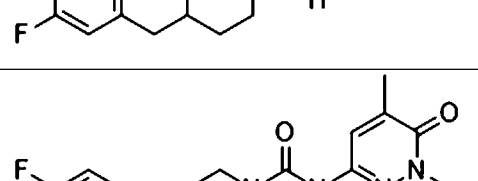
|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 |    | 81 |    |
| 14 |    | 82 |    |
| 15 |    | 83 |    |
| 16 |    | 84 |    |
| 17 |   | 85 |   |
| 18 |  | 86 |  |
| 19 |  | 87 |  |
| 20 |  | 88 |  |

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 |    | 89 |    |
| 22 |    | 90 |    |
| 23 |    | 91 |    |
| 24 |    | 92 |    |
| 25 |  | 93 |  |
| 26 |  | 94 |  |
| 27 |  | 95 |  |
| 28 |  | 96 |  |

|    |                                                                                     |     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 |    | 97  |    |
| 30 |    | 98  |    |
| 31 |    | 99  |    |
| 32 |   | 100 |   |
| 33 |  | 101 |  |
| 34 |  | 102 |  |
| 35 |  | 103 |  |

|    |                                                                                     |     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 36 |    | 104 |    |
| 37 |    | 105 |    |
| 38 |    | 106 |    |
| 39 |   | 107 |   |
| 40 |  | 108 |  |
| 41 |  | 109 |  |
| 42 |  | 110 |  |
| 43 |  | 111 |  |

|    |                                                                                     |     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 44 |    | 112 |    |
| 45 |    | 113 |    |
| 46 |    | 114 |    |
| 47 |    | 115 |    |
| 48 |  | 116 |  |
| 49 |  | 117 |  |
| 50 |  | 118 |  |
| 51 |  | 119 |  |
| 52 |  | 120 |  |

|    |                                                                                     |     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 53 |    | 121 |    |
| 54 |    | 122 |    |
| 55 |    | 123 |    |
| 56 |    | 124 |    |
| 57 |   | 125 |   |
| 58 |  | 126 |  |
| 59 |  | 127 |  |
| 60 |  | 128 |  |
| 61 |  | 129 |  |

|    |  |     |  |
|----|--|-----|--|
| 62 |  | 130 |  |
| 63 |  | 131 |  |
| 64 |  | 132 |  |
| 65 |  | 133 |  |
| 66 |  | 134 |  |
| 67 |  | 135 |  |
| 68 |  | 136 |  |

В другом аспекте это изобретения обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение любого из вышеуказанных соединений или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает соединение одной из формул I-V и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В одном аспекте это описание обеспечивает способ лечения неврологического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение эффективного количества любого из вышеупомянутых соединений или его фармацевтической композиции.

В одном аспекте это описание обеспечивает способ ингибирования токсичности в клетке, связанной с белком, при этом способ включает введение эффективного количества

любого из вышеупомянутых соединений или его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения токсичность представляет собой токсичность, связанную с  $\alpha$ -синуклеином. В некоторых вариантах осуществления изобретения токсичность представляет собой токсичность, связанную с A $\beta$ 42.

В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка представляет собой нейрональную клетку млекопитающего.

В одном аспекте это описание обеспечивает способ лечения расстройства, связанного со стеароил-CoA-дегидрогеназой (SCD), у субъекта, нуждающегося в этом, способ, включающий введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции.

Неограничивающие иллюстративные нарушения, связанные с SCD, включают, но не ограничиваются, метаболические нарушения (например, диабет (например, диабет I Типа и диабет II Типа), гипергликемию, метаболический синдром, ожирение, липидные нарушения, ожирение печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и гипертонию), рак, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, заболевания почек, заболевания печени, кожные заболевания (например, угри (например, обыкновенные угри)), нарушения центральной нервной системы (CNS), деменцию, рассеянный склероз, шизофрению, легкие когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, церебральную амилоидную ангиопатию и деменцию, связанную с синдромом Дауна.

В некоторых вариантах реализации расстройство, связанное с SCD представляет собой расстройство, связанное с SCD5.

В одном аспекте это описание обеспечивает способ ингибирования SCD5, при этом способ включает контактирование клетки с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции.

В одном аспекте это описание обеспечивает способ ингибирования SCD1, при этом способ включает контактирование клетки с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции.

В одном аспекте это описание обеспечивает способ лечения первичного рака головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первичный рак головного мозга представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления изобретения глиома представляет собой астроцитому. В некоторых вариантах осуществления изобретения астроцитомы представляет собой глиобластомы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак определяется или прогнозируется как устойчивый к одному или нескольким химиотерапевтическим агентам.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак не реагирует на одно или несколько химиотерапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько терапевтических агентов выбраны из группы темозоломида, кармустина, бевацизумаба, ломустина, эверолимуса, винкристина или прокарбазина. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько терапевтических агентов представляют собой темозоломид.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту дополнительно вводят одно или несколько дополнительных терапевтических воздействий. В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или несколько дополнительных терапевтических воздействий включают хирургическое вмешательство, облучение и/или одно или несколько дополнительных химиотерапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или несколько дополнительных терапевтических воздействий представляют собой один или несколько химиотерапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько химиотерапевтических агентов выбраны из группы темозоломида, кармустина, бевацизумаба, ломустина, эверолимуса, винкристина или прокарбазина. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько химиотерапевтических агентов представляют собой темозоломид.

#### *Химические термины*

Следует понимать, что используемая здесь терминология предназначена для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

Используемый в данном документе термин «ацил» представляет собой водород или алкильную группу, как определено в данном документе, которая присоединена к исходной молекулярной группе через карбонильную группу, как определено в данном документе, и проиллюстрирована формилом (т.е. карбоксиальдегидной группой), ацетилом, трифторацетилом, пропионоилом и бутаноилом. Примеры незамещенных ацильных групп включают от 1 до 6, от 1 до 11 или от 1 до 21 атомов углерода.

Используемый здесь термин «алкил» относится к одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 20 атомов углерода (например, от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода). Алкилен представляет собой двухвалентную алкильную группу.

Используемый в данном документе термин «алкенил», отдельно или в комбинации с другими группами, относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, имеющему двойную связь углерод-углерод и имеющему от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 или 2 атомов углерода).

Используемый в данном документе термин «алкинил», отдельно или в комбинации с другими группами, относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, имеющему тройную углерод-углеродную связь и имеющему от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 или

2 атомов углерода).

Используемый здесь термин «амино» означает  $-N(R^{N1})_2$ , где каждый  $R^{N1}$  представляет собой, независимо, H, OH,  $NO_2$ ,  $N(R^{N2})_2$ ,  $SO_2OR^{N2}$ ,  $SO_2R^{N2}$ ,  $SOR^{N2}$ ,  $N$ -защитную группу, алкил, алкокси, арил, арилалкил, циклоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие, описанные в данном документе), где каждая из этих перечисленных групп  $R^{N1}$  может быть необязательно замещена; или две  $R^{N1}$  объединяются с образованием алкилена или гетероалкилена, и каждый  $R^{N2}$  независимо представляет собой H, алкил или арил. Аминогруппы изобретения могут представлять собой незамещенный амино (т.е.  $-NH_2$ ) или замещенный амино (т.е.  $-N(R^{N1})_2$ ).

Используемый здесь термин «арил» относится к ароматическому моно- или поликарбоциклическому радикалу из 6-12 атомов углерода, имеющему по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,2-дигидронафтил, инданил и *1H*--инденил.

Используемый здесь термин «арилалкил» представляет собой алкильную группу, замещенную арильной группой. Типичные незамещенные арилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как  $C_{1-6}$  алкил  $C_{6-10}$  арил,  $C_{1-10}$  алкил  $C_{6-10}$  арил или  $C_{1-20}$  алкил  $C_{6-10}$  арил), такие как бензил и фенэтил. В некоторых вариантах осуществления и акил, и арил, каждый может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как определено здесь для соответствующих групп.

Используемый здесь термин «азидо» представляет собой группу  $-N_3$ .

Используемый здесь термин «циано» представляет собой группу  $-CN$ .

Термины «карбоциклил» в контексте настоящего описания относятся к неароматической  $C_{3-12}$ -моноциклической, бициклической или трициклической структуре, в которой кольца образованы атомами углерода. Карбоциклильные структуры включают циклоалкильные группы и ненасыщенные карбоциклильные радикалы.

Используемый здесь термин «циклоалкил» относится к насыщенному, неароматическому, одновалентному моно- или поликарбоциклическому радикалу, содержащему от трех до десяти, предпочтительно, от трех до шести атомов углерода. Этот термин дополнительно иллюстрируется радикалами, такими как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и адамантил.

Используемый здесь термин «галоген» означает фтористый (фтор), хлористый (хлор), бромный (бром) или йодный (йод) радикал.

Используемый здесь термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, как определено здесь, в которой один или несколько составляющих атомов углерода замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероалкильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как описано в данном документе для алкильных групп. Примерами гетероалкильных групп являются «алкокси», которая в контексте настоящего описания относится к алкил-О- (например, метокси и этокси). Гетероалкилен представляет собой

двухвалентную гетероалкильную группу.

Используемый здесь термин «гетероалкенил» относится к алкенильной группе, как определено здесь, в которой один или несколько составляющих атомов углерода замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероалкенильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как описано здесь для алкенильных групп. Примерами гетероалкенильных групп являются «алкеноксиды», которая в контексте настоящего описания относится к алкенил-О-. Гетероалкенилен представляет собой двухвалентную гетероалкенильную группу.

Используемый здесь термин «гетероалкинил» относится к алкинильной группе, как определено здесь, в которой один или несколько составляющих атомов углерода замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероалкинильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как описано здесь для алкинильных групп. Примерами гетероалкинильных групп являются «алкиноксиды», которая в контексте настоящего описания относится к алкинил-О-. Гетероалкинилен представляет собой двухвалентную гетероалкинильную группу.

Используемый здесь термин «гетероарил» относится к ароматическому моно- или полициклическому радикалу из 5-12 атомов, имеющему по крайней мере одно ароматическое кольцо, содержащее один, два или три кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, а остальные атомы в кольце являются C. Один или два кольцевых атома углерода гетероарильной группы могут быть замещены карбонильной группой. Примерами гетероарильных групп являются пиридил, пирозолил, бензоксазолил, бензоимидазолил, бензотиазолил, имидазолил, оксаксолил и тиазолил.

Используемый в данном документе термин «гетероарилалкил» представляет собой алкильную группу, замещенную гетероарильной группой. Типичные незамещенные гетероарилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C<sub>1-6</sub> алкил C<sub>2-9</sub> гетероарил, C<sub>1-10</sub> алкил C<sub>2-9</sub> гетероарил или C<sub>1-20</sub> алкил C<sub>2-9</sub> гетероарил). В некоторых вариантах реализации и акил, и гетероарил, каждый, может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как определено в данном документе для соответствующих групп.

Термин «гетероциклил», как используется в данном документе, обозначает моно- или полициклический радикал, содержащий от 3 до 12 атомов, имеющий по крайней мере одно кольцо, содержащее один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S, при этом кольцо не является ароматическим. Примеры гетероциклильных групп включают, но не ограничиваются ими, морфолинил, тиоморфолинил, фурил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и 1,3-диоксанил.

Используемый здесь термин «гетероциклилалкил» представляет собой алкильную группу, замещенную гетероциклильной группой. Типичные незамещенные

гетероциклилалкильные группы включают от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C<sub>1-6</sub> алкил C<sub>2-9</sub> гетероциклил, C<sub>1-10</sub> алкил C<sub>2-9</sub> гетероциклил или C<sub>1-20</sub> алкил C<sub>2-9</sub> гетероциклил). В некоторых вариантах реализации каждый из акила и гетероциклила может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, как определено в данном документе для соответствующих групп.

Термин «гидроксил», как здесь используется, представляет собой группу -ОН.

Термин «*N*-защитная группа», как он использован здесь, представляет те группы, которые предназначены для защиты аминогруппы от нежелательных реакций во время методов синтеза. Обычно используемые *N*-защитные группы раскрыты в Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3<sup>rd</sup> Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999). *N*-защитные группы включают ацильные, арилоильные или карбамильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил и хиральные вспомогательные вещества, такие как защищенные или незащищенные D, L или D, L-аминокислоты, такие как аланин, лейцин и фенилаланин; сульфонилсодержащие группы, такие как бензолсульфонил и р-толуолсульфонил; карбаматообразующие группы, такие как бензилоксикарбонил, р-хлорбензилоксикарбонил, р-метоксибензилоксикарбонил, р-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, р-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил и фенилтиокарбонил, арилалкильные группы, такие как бензил, трифенилметил и бензилоксиметил, и силильные группы, такие как триметилсилил. Предпочтительными *N*-защитными группами являются аллок, формил, ацетил, бензоил, пивалоил, t-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, t-бутилоксикарбонил (Woc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Используемый здесь термин «нитро» представляет собой группу -NO<sub>2</sub>.

Используемый здесь термин «тиол» представляет собой группу -SH.

Алкильные, алкенильные, алкинильные, гетероалкильные, гетероалкенильные, гетероалкинильные, карбоциклильные (например, циклоалкильные), арильные, гетероарильные и гетероциклильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В случае замещения обычно присутствует от 1 до 4 заместителей, если не указано иное. Заместители включают, например: арил (например, замещенный и незамещенный фенил), карбоциклил (например, замещенный и незамещенный

циклоалкил), галоген (например, фтор), гидроксил, гетероалкил (например, замещенный и незамещенный метокси, этокси или тиаалкокси), гетероарил, гетероциклил, аминокс (например,  $\text{NH}_2$  или моно- или диалкиламино), азидо, циано, нитро или тиол. Арильная, карбоциклическая (например, циклоалкильная), гетероарильная и гетероциклическая группы также могут быть замещены алкилом (незамещенным и замещенным, таким как арилалкил (например, замещенный и незамещенный бензил)).

Соединения изобретения могут иметь один или несколько асимметричных атомов углерода и могут существовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистые диастереоизомеры, смеси диастереоизомеров, диастереоизомерные рацематы или смеси диастереоизомерных рацематов. Оптически активные формы могут быть получены, например, разделением рацематов, асимметричным синтезом или асимметричной хроматографией (хроматография с хиральными адсорбентами или элюентом). То есть некоторые из описанных соединений могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры - это соединения, которые различаются только своим пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные изображения которых не могут накладываться друг на друга, чаще всего потому, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. «Энантиомер» означает одну из пары молекул, которые являются зеркальным отображением друг друга и не могут накладываться друг на друга. Диастереомеры представляют собой стереоизомеры, которые не связаны как зеркальные изображения, чаще всего потому, что они содержат два или более асимметрично замещенных атома углерода и представляют собой конфигурацию заместителей вокруг одного или нескольких хиральных атомов углерода. Энантиомеры соединения могут быть получены, например, путем отделения энантиомера от рацемата с использованием одного или нескольких хорошо известных методов и способов, таких как, например, хиральная хроматография и основанные на ней методы разделения. Соответствующий метод и/или метод отделения энантиомера соединения, описанного здесь, от рацемической смеси может быть легко определен квалифицированными специалистами в данной области техники. «Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение, содержащее два энантиомера, при этом такие смеси не проявляют оптической активности; т.е. они не вращают плоскость поляризованного света. «Геометрический изомер» означает изомеры, которые различаются ориентацией атомов заместителей в отношении двойной связи углерод-углерод, циклоалкильного кольца или мостиковой бициклической системы. Атомы (кроме H) на каждой стороне двойной связи углерод-углерод могут быть в E (заместители находятся на противоположных сторонах двойной связи углерод-углерод) или Z (заместители ориентированы с одной стороны) конфигурации. «R», «S», «S\*», «R\*», «E», «Z», «цис» и «транс» указывают конфигурации относительно основной молекулы. Некоторые из описанных соединений могут существовать в атропоизомерных формах. Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, возникающие в результате затрудненного вращения вокруг одинарных

связей, где стерический барьер деформации для вращения достаточно высок, чтобы обеспечить изоляцию конформеров. Соединения изобретения могут быть получены в виде индивидуальных изомеров либо путем изомер-специфического синтеза, либо выделены из смеси изомеров. Обычные методы разделения включают образование соли свободного основания каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активной кислоты (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания), образование соли кислотной формы каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активного амина (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободной кислоты), образование сложного эфира или амида каждого из изомеров изомерной пары с использованием оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного вещества), или разделение изомерной смеси исходного материала или конечного продукта с использованием различных хорошо известных хроматографических методов. Когда стереохимия раскрытого соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% мас. относительно других стереоизомеров. Когда один энантиомер назван или изображен структурой, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% мас. Когда один диастереомер назван или изображен структурой, изображенный или названный диастереомер является чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% мас. Процент оптической чистоты - это отношение массы энантиомера или веса энантиомера к массе его оптического изомера. Диастереомерная чистота по массе представляет собой отношение массы одного диастереомера к массе всех диастереомеров. Когда стереохимия раскрываемого соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер является чистым по молярной доле по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по отношению к другим стереоизомерам. Когда один энантиомер назван или изображен структурой, изображенный или названный энантиомер имеет чистоту по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доле. Когда один диастереомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный диастереомер имеет чистоту по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доле. Процентная чистота по мольной доле - это соотношение молей энантиомера или молей энантиомера плюс молей его оптического изомера. Аналогично, процентная чистота по мольной доле представляет собой отношение молей диастереомера или молей диастереомера плюс молей его изомера. Когда описываемое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии, и соединение имеет по крайней мере один хиральный центр, следует понимать, что название или структура охватывает либо энантиомер соединения, не содержащий соответствующего оптического изомера, рацемическую смесь соединения или смесей, обогащенных одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера. Когда раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и имеет два или

более хиральных центров, следует понимать, что название или структура охватывает диастереомер, свободный от других диастереомеров, ряд диастереомеров, свободный от других диастереомерных пар, смеси диастереомеров, смеси диастереомерных пар, смеси диастереомеров, в которых один диастереомер обогащен по сравнению с другим диастереомером(ами), или смеси диастереомеров, в которых один или несколько диастереомеров обогащены по сравнению с другими диастереомерами. Изобретение охватывает все эти формы.

### *Определения*

В этой заявке, если иное не ясно из контекста, (i) термин «а» можно понимать как означающий «по меньшей мере один»; (ii) термин «или» можно понимать как означающий «и/или»; (iii) термины «содержащий» и «включающий» можно понимать как охватывающие детализированные компоненты или этапы, независимо от того, представлены они сами по себе или вместе с одним или несколькими дополнительными компонентами или этапами; и (iv) термины «примерно» и «приблизительно» можно понимать как допускающие стандартное изменение, как будет понятно квалифицированному специалисту в данной области техники; и (v) если указаны диапазоны, включаются конечные точки.

Используемый здесь термин «введение» относится к введению композиции (например, соединения, комплекса или препарата, который включает соединение или комплекс, как описано в данном документе) субъекту или системе. Введение животному (например, человеку) может осуществляться любым подходящим путем. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения введение может быть бронхиальным (в том числе путем инстилляций бронхов), буккальным, энтеральным, межкожным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, слизистым, носовым, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, местным, трахеальным (в том числе путем интратрахеальной инстилляций), трансдермальным, вагинальным и витреальным.

Используемые здесь термины «приблизительно» и «примерно» предназначены для охвата обычных статистических вариаций, которые будут понятны квалифицированным специалистам в данной области техники в соответствии с релевантным контекстом. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый термин «приблизительно» или «примерно» относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении (больше или меньше) от заявленного значения, если иное не указано или иное не очевидно из контекста (например, если такое число превышает 100% от возможного значения).

Используемый в данном документе термин «комбинированная терапия» относится к тем ситуациям, в которых субъект одновременно подвергается воздействию двух или более терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения два

или более соединения можно вводить одновременно; в некоторых вариантах осуществления изобретения такие соединения можно вводить последовательно; в некоторых вариантах осуществления изобретения такие соединения вводят в перекрывающихся схемах дозирования.

Используемый здесь термин «распространение» относится к распространению опухоли за пределы первичного очага опухоли. Распространение может происходить рядом с местом первичной опухоли (например, инфильтрация окружающих тканей), в том же органе, что и первичная опухоль (например, внутричерепное распространение первичной глиомы), или в органе, отличном от первичной опухоли (например, метастаз).

На практике способов настоящего изобретения «эффективное количество» любого из соединений настоящего изобретения или комбинаций любого из соединений настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли вводят *с помощью* любого из обычных и приемлемых методов, известных в данной области техники, по отдельности или в комбинации.

Используемый здесь термин «глиома» относится к первичной опухоли, которая начинается в головном или спинном мозге, и охватывает все различные типы глиомы, известные в данной области техники, включая астроцитому, эпендимому, олигодендроглиому, глиому ствола мозга, глиому зрительного нерва и смешанные формы глиомы.

Используемые здесь термины «неудаляемая опухоль», «нерезектабельная опухоль» и «неоперабельная опухоль» относятся к опухолям, которые невозможно удалить хирургическим путем из-за локализации опухоли и/или степени распространения опухоли.

Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» представляет собой композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, составленное с фармацевтически приемлемым наполнителем и производимое или продаваемое с одобрения государственного регулирующего органа как часть лечебного режима для лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть составлены, например, для перорального введения в виде стандартной лекарственной формы (например, таблетки, капсулы, каплеты, желатиновой капсулы или сиропа); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, свободного от твердых частиц эмболы, и в системе растворителей, подходящих для внутривенного применения); или в любом другом фармацевтически приемлемом составе.

Термин «фармацевтически приемлемый наполнитель» в контексте настоящего описания относится к любому ингредиенту, отличному от описанных здесь соединений (например, носитель, способный суспендировать или растворять активное соединение) и обладающему свойствами существенным образом нетоксичными и невоспалительными для пациента. Вспомогательные вещества могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие, покрытия, вспомогательные средства сжатия, разрыхлители, красители (колеры), смягчающие вещества, эмульгаторы, наполнители (разбавители),

пленкообразователи или покрытия, вкусоароматические добавки, ароматизаторы, глиданты (усилители текучести), смазки, консерванты, печатные краски, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители и гидратные воды. Примеры наполнителей включают, но не ограничиваются: бутилированный гидрокситолуол (БНТ), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, карбоксиметилцеллюлоза натрия, цитрат натрия, гликолят крохмала натрия, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль» означает любую фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I). Например, фармацевтически приемлемые соли любого из описанных здесь соединений включают те, которые находятся в пределах разумного медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 and in *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки описанных здесь соединений или отдельно путем взаимодействия группы свободного основания с подходящей органической кислотой.

Соединения изобретения могут иметь ионизируемые группы, чтобы их можно было получать в виде фармацевтически приемлемых солей. Эти соли могут быть кислотно-аддитивными солями с участием неорганических или органических кислот, или в случае кислотных форм соединений изобретения соли могут быть получены из неорганических или органических оснований. Часто соединения получают или используют в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных в виде продуктов присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания и способы получения соответствующих солей хорошо известны в данной области техники. Соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот и оснований, включая неорганические и органические кислоты и основания.

Типичные кислотно-аддитивные соли включают ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептонат,

гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканоат и валератные соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций и магний, а также катионы нетоксичного аммония, четвертичного аммония и аминов, включая, но не ограничиваясь, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин и этиламин.

Используемый здесь термин «расстройство, связанное со стеароил-CoA-десатуразой (SCD)» относится к нежелательному физиологическому состоянию, расстройству или заболеванию, которое связано и/или опосредовано, по меньшей мере, частично белком SCD. В некоторых случаях расстройства, связанные с SCD, связаны с избыточными уровнями SCD и/или активностью. SCD вводят двойную связь в положение C9-C10 насыщенных жирных кислот, таких как пальмитоил-CoA и стеароил-CoA, которые превращаются в пальмитолеил-CoA и олеоил-CoA, соответственно. Один ген SCD, SCD1, был охарактеризован у человека, для которого существуют две изоформы, SCD1 и SCD5. Расстройство, связанное с SCD, может быть связано и/или опосредовано, по крайней мере, частично, SCD1 и/или SCD5. Типичные расстройства, связанные с SCD, включают в себя расстройства, связанные с SCD, включают, но не ограничиваются, метаболические нарушения (например, диабет (например, диабет I Типа и диабет II Типа), гипергликемию, метаболический синдром, ожирение, липидные нарушения, ожирение печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и гипертонию), рак, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, заболевания почек, заболевания печени, кожные заболевания (например, акне (например, обыкновенные угри)), расстройства центральной нервной системы (CNS), деменцию, рассеянный склероз, шизофрению, легкие когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, церебральная амилоидную ангиопатию и деменцию, связанная с синдромом Дауна. Дополнительные расстройства, связанные с SCD, описаны здесь или известны в данной области техники.

Используемый здесь термин «субъект» относится к любому организму, которому можно вводить композицию изобретения, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целей. Типичные субъекты включают любое животное (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, нечеловеческие приматы и люди). Субъектом может быть тот, кто обратился за лечением или нуждается в нем, тот, кому может потребоваться лечение, тот, кто может получать лечение, тот, кто может получать лечение в будущем или быть человеком или животным, находящимся под наблюдением квалифицированного специалиста по конкретному заболеванию или состоянию.

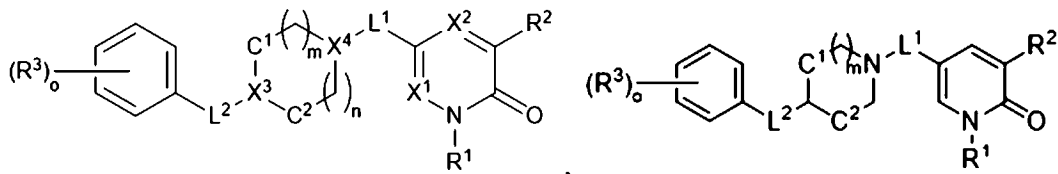
Используемые здесь термины «лечить», «получающий лечение» или «лечащий»

означают как терапевтическое лечение, так и профилактические или превентивные меры, цель которых состоит в том, чтобы предотвратить или замедлить (уменьшить) нежелательное физиологическое состояние, расстройство или заболевание, или получить положительные или желаемые клинические результаты. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение симптомов; уменьшение степени состояния, расстройства или болезни; стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, расстройства или состояния; задержка начала или замедление состояния, расстройства или прогрессирования заболевания; улучшение состояния, расстройства или болезненного состояния или ремиссия (частичная или полная), обнаруживаемая или необнаруживаемая; улучшение по меньшей мере одного измеримого физического параметра, не обязательно различимого пациентом; или улучшение или нормализация состояния, расстройства или заболевания. Лечение включает получение клинически значимого ответа без чрезмерных побочных эффектов. Лечение также включает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения.

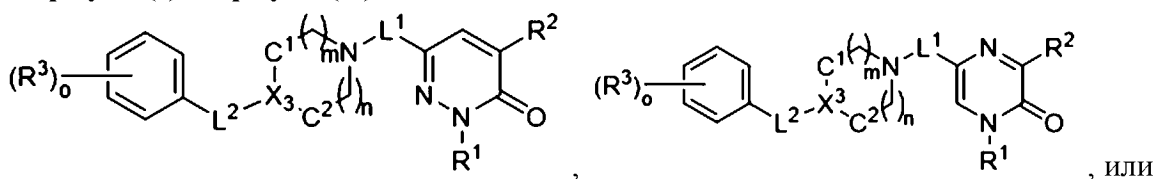
Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, которое является достаточным при введении населению, страдающему или восприимчивому к заболеванию, расстройству и/или состоянию в соответствии с терапевтическим режимом дозирования, для лечения заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое снижает частоту и/или тяжесть, и/или задерживает начало одного или нескольких симптомов заболевания, расстройства и/или состояния. Квалифицированные специалисты в данной области техники поймут, что термин «терапевтически эффективное количество» на самом деле не требует успешного лечения конкретного человека. Скорее, терапевтически эффективное количество может представлять собой такое количество, которое обеспечивает конкретный желаемый фармакологический ответ у значительного числа субъектов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении. В частности, понятно, что конкретные субъекты на самом деле могут быть «невосприимчивыми» к «терапевтически эффективному количеству». Можно привести лишь один пример: трудно поддающийся лечению субъект может иметь низкую биодоступность, так что клиническая эффективность недостижима. В некоторых вариантах реализации ссылка на терапевтически эффективное количество может быть ссылкой на количество, измеренное в одной или нескольких конкретных тканях (например, ткани, пораженной заболеванием, расстройством или состоянием) или жидкостях (например, крови, слюне, сыворотке, сквирте, слезах, моче и т. д.). Квалифицированные специалисты в данной области техники поймут, что в некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество может быть составлено и/или введено в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество может быть составлено и/или введено в виде множества доз, например, как часть режима дозирования.

### Подробное описание изобретения

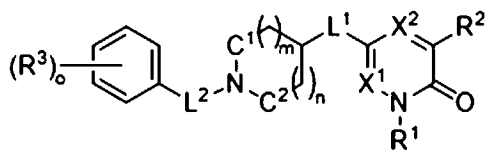
В изобретении представлены соединения, полезные для лечения неврологических расстройств и рака, например, путем ингибирования токсичности  $\alpha$ -синуклеина в клетке, такой как нейрональная клетка. Примеры соединений, описанных в данном документе, включают соединения, имеющие структуру согласно одной из формул I-V:



Формула (I)      Формула (II)



Формула (III)      Формула (IV)



Формула (V)

или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру любого из соединений 1-5, 7-11, 14-39, 41-105, 107-136 в Таблице 1.

В данном документе описаны другие варианты осуществления, а также примерные способы синтеза или производства этих соединений.

### Фармацевтическое использование

Описанные здесь соединения полезны в способах изобретения и, хотя и не связаны теорией, полагают, что они оказывают желаемое действие благодаря своей способности ингибировать токсичность, вызванную агрегацией белка, например агрегацией  $\alpha$ -синуклеина, в клетке.

Описанные здесь соединения полезны в качестве ингибиторов стеароил-КоА-десатуразы (SCD), включая SCD1 и/или SCD5. Ингибиторы SCD известны в данной области техники как полезные в способах лечения и/или профилактики расстройств, связанных с SCD. Расстройства, связанные с SCD, описаны, например, в патенте США № 8 148 378 и в публикациях международных патентных заявок WO 2011/047481, WO 2010/112520, WO 2010/045374, WO 2010/028761; WO 2009/150196 и WO 2009/106991. Соответственно, другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения и/или предотвращения SCD-ассоциированного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

### Рак

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения и/или

профилактики рака, включая солидные опухоли или гематологические злокачественные новообразования (например, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак эндометрия, рак почки, гепатома, рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак простаты, лейкемия (например, лимфомы и миеломы), ENT-связанный рак, первичный рак головного мозга (например, глиома, такая как астроцитомы, например, глиобластома), рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак яичников, рак матки, рак груди, рак кожи и рак простаты), новообразования, злокачественные новообразования, метастазы, опухоли (доброкачественные или злокачественные), канцерогенез и гепатомы.

### *Глиома*

Глиома - это тип опухоли, которая начинается в головном или спинном мозге и возникает из глиальных клеток. Примерно половина всех опухолей головного мозга - глиомы. Существует четыре основных типа глиомы: астроцитомы, эпендимомы, олигодендроглиомы и смешанная глиома. Глиомы можно классифицировать в зависимости от их расположения: инфратенториальные (т.е. расположены в нижней части мозга) или супратенториальные (т.е. расположены в верхней части мозга). Глиомы классифицируются в соответствии с их степенью, определяемой патологической оценкой опухоли. Всемирная организация здравоохранения (WHO) разработала систему классификации от глиом I степени, которые, как правило, являются наименее агрессивными, до глиом IV степени, которые имеют тенденцию быть наиболее агрессивными и злокачественными. Примеры глиом низкой степени злокачественности (т.е. степени I или степени II) включают пилоцитарную астроцитому, фибриллярную астроцитому, плеоморфную ксантроастроцитому и десембриопластическую нейроэпителиальную опухоль. Глиомы высокой степени злокачественности включают глиомы III степени (например, анапластическую астроцитому, АА) и глиомы IV степени (например, мультиформную глиобластому, GBM). Анапластическая астроцитома составляет 4% всех опухолей головного мозга. Мультиформная глиобластома, наиболее инвазивный тип глиальной опухоли, чаще всего встречается у мужчин и женщин в возрасте от 50 до 70 лет и составляет 23% всех первичных опухолей головного мозга. Наихудший прогноз для глиом IV степени, средняя продолжительность жизни составляет 12 месяцев.

Глиомы лечат хирургическим путем, лучевой терапией и химиотерапией, часто в сочетании; однако глиомы редко поддаются лечению. Более 95% пациентов с глиомами умирают в течение 2 лет после постановки диагноза, несмотря на агрессивную терапию. Таким образом, остается потребность в новых способах и композициях для лечения глиом.

### *Лечение первичного рака головного мозга ингибиторами SCD*

Ожидается, что ингибиторы SCD будут полезны для ингибирования пролиферации, выживания и инвазивности раковых клеток, тем самым подавляя рост и распространение опухоли у субъекта, страдающего первичным раком мозга (например, глиомы, такой как астроцитомы, например, глиобластома). Фармацевтические композиции (например, описанные здесь ингибиторы SCD) можно вводить либо до, либо после хирургического удаления первичной опухоли и/или лечения, такого как введение лучевой терапии или

обычных химиотерапевтических препаратов (например, темозоломида). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения настоящего изобретения используются для лечения глиом. Пациент, страдающий глиомой, может быть диагностирован с использованием критериев, общепринятых в данной области техники.

SCD1 ранее был идентифицирован как терапевтическая мишень для лечения глиом (Dai et al., doi:10.3389/fphar.2017.00960; Tracz-Gaszewska and Dobrzyn, doi.org/10.3390/cancers11070948). Соответственно, ингибиторы SCD можно использовать отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими вмешательствами (например, хирургическим вмешательством, лучевой терапией, химиотерапией) для применения в лечении субъекта, страдающего первичным раком головного мозга (например, глиомы, такой как астроцитомы, например, глиобластомы). В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор SCD может быть использован ранее (например, примерно за 1 минуту, 5 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 16 часов, 20 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев) до одного или нескольких терапевтических вмешательств (например, хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия). В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор SCD можно использовать одновременно с одним или несколькими терапевтическими вмешательствами (например, хирургическим вмешательством, лучевой терапией, химиотерапией). В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор SCD можно использовать после (например, примерно через 1 минуту, 5 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 16 часов, 20 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев или 12 месяцев) одного или нескольких терапевтических вмешательств (например, хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия). Например, ингибиторы SCD можно использовать одновременно с хирургической резекцией опухоли и перед лучевой терапией и химиотерапией. Ингибиторы SCD также можно использовать перед хирургической резекцией опухоли, лучевой терапией и химиотерапией. Ингибиторы SCD также могут использоваться одновременно с хирургической резекцией опухоли, лучевой терапией и химиотерапией. Ингибиторы SCD также можно использовать после хирургической резекции опухоли, лучевой терапии и химиотерапии. Ингибиторы SCD также можно использовать одновременно с лучевой терапией и перед хирургической резекцией опухоли и химиотерапией. Ингибиторы SCD также можно использовать одновременно с лучевой терапией после резекции и перед химиотерапией. Ингибиторы SCD также могут использоваться одновременно с химиотерапией и после хирургической резекции опухоли и лучевой терапии.

Когда ингибиторы SCD используются для лечения субъекта, страдающего глиомой, в комбинации с одним или несколькими подходящими терапевтическими средствами,

соединения в составе комбинации могут вводиться в виде комбинированного продукта или могут вводиться по существу одновременно или последовательно.

В одном варианте ингибитор SCD можно использовать в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами для лечения мультиформной глиобластомы. Примеры таких агентов включают агенты, выбранные из группы, состоящей из абареликса, актиномицина D, адриамина, альдеслейкина, алемтузумаба, алитретиноина, аллопуринола, альтретамина, амифостина, анакинра, анастрозола, триоксида мышьяка, аспарагиназы, азациитидина, BCG Live, бевакузумаба, бексаротена, блеомицина, бортезомиба, бусульфана, калустерона, капецитабина, карбоплатина, кармустина, целекоксиба, цетуксимаба, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клофарабина, циклофосамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, далтепарина (например, натрий), дарбэпоэтина альфа, дазатиниба, даунорубицина, дауномицина, децитабина, денилейкина, денилейкина дифтитокса, дексразоксана, доцетаксела, доксорубицина, дромостанолона пропионата, экулизумаба, эпирубицина (например, HCl), эпозтина альфа, эрлотиниба, эстрамустина, этопозид (например, фосфат), эверолимуса, эксеместана, фентанила (например, цитрат), филграстима, флоксуридина, флударабина, фторурацила, 5-FU, фулвестранта, гефитиниба, гемцитабина (например, HCl), гемтузумаба озогамидина, гозерелина (например, ацетат), гистрелина (например, ацетат), гидроксимочевина, ибритумомаба тиуксетана, идарубицина, ифосфамида, иматиниба (например, мезилат), интерферона альфа-2b, иринотекана, дитозилата лапатиниба, леналидомида, летрозоло, лейковорина, лейпролида (например, ацетат), левамизола, ломустина, CCNU, меклорэтамидина (азотистый иприт), мегестрола, мелфалана (L-PAM), меркаптопурина (6-MP), месна, метотрексата, метоксалена, митомицина C, митотана, митоксантрона, нандролона фенпропионата, неларабина, нофетумомаба, опрелвекина, оксалиплатины, паклитаксела, палифермина, памидроната, панитумумаба, пегадемазы, пегаспаргазы, пегфилграстима, пегинтерферона альфа-2b, пеметрекседа (например, динатрий), пентостатина, пипобромана, пликамицина (митрамицин), порфимера (например, натрий), прокарбазина, хинакрина, расбуриказы, ритуксимаба, сарграмостима, сорафениба, стрептозоцина, сунитиниба (например, малеат), талька, тамоксифена, темозоломида, тенипозид (VM-26), тестолактона, талидомида, тиогуанина (6-TG), тиотепа, тиотепа, топотекана (например, hcl), торемифена, Тозитумомаба/I-131 (тозитумомаб), трастузумаба, третиноина (ATRA), урациловой горчицы, валрубицина, винбластина, винкристина, винорелбина, вориноста, золедроната и золедроновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор SCD используется в комбинации с одним или несколькими из следующих: темозоломид, кармустин, бевакизумаб, ломустин, эверолимус, винкристин и прокарбазин, или биологически активными вариантами, солями и производными любого из вышеперечисленных.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор SCD при совместном введении с химиотерапевтическим агентом субъекту, у которого есть глиома, снижает дозировку химиотерапевтического агента, необходимую для терапевтического эффекта,

например, за счет уменьшения скорости роста раковых клеток, уменьшения размера опухоли, уменьшения выживаемости раковых клеток или усиления апоптоза раковых клеток. В одном варианте осуществления изобретения химиотерапевтическое средство представляет собой темозоломид.

Лечение первичного рака головного мозга может привести к уменьшению размера или объема опухоли. Например, после лечения размер опухоли уменьшается примерно на 5% или больше (например, примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) относительно его размера до лечения. Размер опухоли можно измерить любыми воспроизводимыми способами измерения. Например, размер опухоли можно измерить как диаметр опухоли.

Лечение первичного рака головного мозга может в дальнейшем привести к уменьшению количества опухолей. Например, после лечения количество опухолей уменьшается примерно на 5% или больше (например, примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) относительно количества до лечения. Количество опухолей можно измерить любыми воспроизводимыми способами измерения, например, количество опухолей можно измерить путем подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом, или при определенном увеличении (например, 2х, 3х, 4х, 5х, 10х или 50х).

Лечение первичного рака головного мозга может привести к уменьшению количества метастатических узелков в других тканях или органах, удаленных от места первичной опухоли. Например, после лечения количество метастатических узлов уменьшается примерно на 5% или больше (например, примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) относительно количества до лечения. Количество метастатических узелков можно измерить любыми воспроизводимыми способами измерения. Например, количество метастатических узелков можно измерить путем подсчета метастатических узелков, видимых невооруженным глазом или при определенном увеличении (например, 2х, 10х или 50х).

Лечение первичного рака головного мозга может привести к увеличению среднего времени выживания популяции субъектов, получавших лечение в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с популяцией необработанных субъектов. Например, среднее время выживания увеличивается более чем примерно на 30 дней (более чем примерно на 60 дней, 90 дней или 120 дней). Увеличение среднего времени выживания популяции можно измерить любыми воспроизводимыми способами. Увеличение среднего времени выживания популяции можно измерить, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после начала лечения соединением изобретения. Увеличение среднего времени выживания популяции также можно измерить, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после завершения первого цикла лечения фармацевтически приемлемой солью изобретения.

Лечение первичного рака головного мозга также может привести к снижению уровня смертности в популяции леченных субъектов по сравнению с необработанной популяцией. Например, уровень смертности снижается более чем примерно на 2%

(например, более чем примерно на 5%, 10% или 25%). Снижение уровня смертности в популяции леченных субъектов может быть измерено любыми воспроизводимыми средствами, например, путем расчета для популяции среднего числа смертей, связанных с заболеванием, в единицу времени после начала лечения фармацевтически приемлемой солью изобретения. Снижение уровня смертности в популяции также может быть измерено, например, путем расчета для популяции среднего числа смертей, связанных с заболеванием, в единицу времени после завершения первого цикла лечения фармацевтически приемлемой солью изобретения.

Лечение первичного рака головного мозга может привести к уменьшению рецидивов опухолей у пролеченных субъектов по сравнению с не леченой популяцией. Например, после лечения время до рецидива опухоли может быть сокращено примерно на 5% или больше (например, примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или выше) по сравнению с необработанной популяцией. Частота рецидивов может быть измерена, например, путем расчета для популяции средней продолжительности времени с момента, когда опухоль не может быть обнаружена (например, после резекции), до того момента, когда может быть обнаружена новая опухоль.

Лечение первичного рака головного мозга может привести к уменьшению распространения раковых клеток у пролеченных субъектов по сравнению с не леченой популяцией. Например, после лечения количество рецидивов опухолей на участках, отличных от исходного участка опухоли, уменьшается примерно на 5% или больше (например, примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше) относительно количества, присутствующего в необработанной популяции. Уменьшение количества рецидивирующих опухолей на участках, отличных от исходного участка опухоли, можно измерить путем сравнения количества рецидивирующих опухолей на участках, отличных от исходного участка, в обработанной популяции с числом в необработанной популяции.

#### *Неврологические расстройства*

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения и/или профилактики неврологических расстройств, таких как нейродегенеративные заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. Патология нейродегенеративного заболевания может характеризоваться наличием телец включения в мозговой ткани пораженных пациентов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения неврологические расстройства, которые можно лечить и/или предотвращать способами настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются, болезнь Александера, болезнь Альпера, AD, боковой амиотрофический склероз, атаксию телеангиэктазии, болезнь Канавана, синдром Кокейна, кортикобазальную дегенерацию, Болезнь Крейтцфельдта-Якоба, болезнь Хантингтона, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа, рассеянный склероз, PD, болезнь Пелицея-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный боковой склероз, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, сухотку спинного мозга и синдром Гийена-Барре.

### *Метаболические нарушения*

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения и/или предотвращения метаболических нарушений у субъекта, нуждающегося в этом. Метаболические нарушения включают, например, инсулинорезистентность, сахарный диабет (например, диабет I Типа, диабет II Типа, инсулиннезависимый сахарный диабет, гестационный диабет и диабетические осложнения (например, диабетическая периферическая нейропатия, заболевания диабетической нефропатии, диабетическая ретинопатия, диабетическая макроангиопатия, сосудистые осложнения диабета и диабетический артериосклероз)), гипергликемия, метаболический синдром, гиперинсулинемия, непереносимость глюкозы, нарушение толерантности к глюкозе, нарушения массы тела (например, ожирение (например, абдоминальное ожирение), избыточный вес, кахексия, индекс массы тела, и анорексия), липидные нарушения (например, аномальные уровни липидов (например, повышенные уровни липидов, например, в плазме), дислипидемия (например, диабетическая дислипидемия), смешанная дислипидемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гипоальфалипотеинемия, гипербеталипотеинемия, гипербеталипоскетинемия, атеросклероз, гиперхолестеринемия (к примеру, семейная гиперхолестеринемия), низкий уровень HDL, высокий уровень LDL, заболевания, связанные с накоплением липидов в печени, семейный гистиоцитарный ретикулез, дефицит липопротеинлипазы, нарушение полиненасыщенных жирных кислот (PUFA), индекс десатурации жирных кислот (например, соотношение 18:1/18:0 жирных кислот или других жирных кислот) и аномальные нарушения липидного обмена), нарушения аномального липопротеина плазмы, нарушения регенерации бета-клеток поджелудочной железы, ожирение печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), гипертензия и микроальбуминемия, заболевания, связанные с лептином, гиперлептинемия, нарушение аппетита, дефицит незаменимых жирных кислот и нежелательная прибавка в весе, связанная с лекарственной терапией.

### *Другие расстройства, связанные с SCD*

Другие расстройства, связанные с SCD, включают сердечно-сосудистые заболевания (например, болезнь сердца, атеросклероз, гипертензию, липидемию, дислипидемию, повышенное кровяное давление, микроальбуминемия, гиперурикемию, гиперхолестеринемия, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, артериосклероз, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, сосудистые осложнения диабета и диабетический артериосклероз), воспаление, синусит, астму, панкреатит, остеоартрит, ревматоидный артрит, гепатит (например, половой гепатит), мейбомит, муковисцидоз, предменструальный синдром, остеопороз, тромбоз, сердечно-сосудистые риски, высокая потеря веса, ангина, высокое кровяное давление, ишемия, ишемия сердца, реперфузионное повреждение, ангиопластический рестеноз, бесплодие, заболевания печени (например, ожирение печени, цирроз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени и стеатоз, связанный с гепатитом C), заболевание почек (например, тубулоинтерстициальный фиброз,

накопление липидов в почках, гломерулярный склероз и протеинурия), остеоартрит (например, остеоартрит колена), желудочно-пищеводное заболевание, апноэ во сне, вторичный гиперпаратиреоз или почечная остеодистрофия, заболевание периферических сосудов, цереброваскулярное заболевание (например, инсульт, ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака (TIA) и ишемическая ретинопатия), гиперандрогенизм, злокачественный синдром, экстрапирамидные симптомы, гиперурикемия, гиперкоагуляция, синдром X, катаракта, синдром поликистозных яичников, нарушения дыхания, нарушение дыхания во сне, боли в пояснице, подагра, желчнокаменная болезнь, миопатии, липидные миопатии (например, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы (CPT I или CPT II)), аутоиммунные заболевания (например, волчанка, отторжение хозяина против трансплантата и отторжение трансплантата органов), астма, воспалительные заболевания кишечника, нефропатия, ретинопатия, эритро-печеночная протопорфирия, нарушения, связанные с перегрузкой железом, и наследственный гемохроматоз.

Еще другие расстройства, связанные с SCD, включают нарушения центральной нервной системы (CNS), деменцию, шизофрению, легкие когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, церебральную амилоидную ангиопатию, деменцию, связанную с синдромом Дауна, другие нейродегенеративные заболевания, психические расстройства, заболевания глаз, иммунные нарушения, множественный склероз, невропатия и депрессия.

Дополнительные расстройства, связанные с SCD, включают кожные заболевания (например, акне (например, обыкновенные угри), псориаз, гирсутизм, розацеа, себорейная кожа, жирная кожа (синеворья), себорейный дерматит, гиперсеборея, экзема, келоидный рубец, старение кожи, заболевания связанные с выработкой или выделением слизистых оболочек, морщины, недостаточная упругость кожи, недостаточная гидратация кожи, недостаточная секреции кожного сала, жирные волосы, блестящая кожа, жирная кожа, жирные волосы и другие кожные заболевания, вызванные дисбалансом липидов).

Расстройство, связанное с SCD, также может включать заболевание или состояние, которое является или связано с вирусными заболеваниями или инфекциями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, связанное с SCD представляет собой акне (например, обыкновенные угри). В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, связанное с SCD представляет собой диабет (например, диабет II типа, включая диабет с неадекватным гликемическим контролем). В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, связанное с SCD представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, связанное с SCD представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH). В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, связанное с SCD, представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, связанное с SCD, представляет собой ожирение. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, связанное с SCD представляет собой метаболический синдром (например, дислипидемию, ожирение, инсулинорезистентность, гипертензию, микроальбуминемию, гиперурикемию и

гиперкоагуляцию), синдром X, диабет, инсулинорезистентность, снижение толерантности к глюкозе, инсулиннезависимый сахарный диабет, диабет II Типа, диабет I Типа, диабетические осложнения, нарушения массы тела (например, ожирение, избыточный вес, кахексия и анорексия), потеря веса, индекс массы тела, заболевания, связанные с лептином, или кожные заболевания (например, экзема, акне, псориаз и келоидный рубец). В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство связанное с SCD представляет собой диабет, метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение, сердечно-сосудистое расстройство, расстройство CNS, шизофрению или болезнь Альцгеймера.

### **Комбинированные составы и их применение**

Соединения изобретения можно комбинировать с одним или несколькими терапевтическими агентами. В частности, терапевтический агент может быть средством для лечения или профилактического лечения любого описанного здесь неврологического расстройства.

#### *Комбинированная терапия*

Соединение настоящего изобретения можно использовать отдельно или в комбинации с другими агентами, которые лечат неврологические расстройства или симптомы, связанные с ним, или в комбинации с другими типами лечения для лечения, предотвращения и/или снижения риска любых неврологических расстройств. При комбинированном лечении дозировки одного или нескольких терапевтических соединений могут быть уменьшены по сравнению со стандартными дозами при введении отдельно. Например, дозы могут быть определены эмпирически на основе комбинаций и перестановок лекарственных средств или могут быть выведены с помощью изоболографического анализа (например, Black et al., *Neurology* 65:S3-S6, 2005). В этом случае дозировки соединений при сочетании должны обеспечивать терапевтический эффект.

### **Фармацевтические композиции**

Соединения изобретения предпочтительно включают в фармацевтические композиции для введения людям в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Соответственно, в другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение изобретения в смеси с подходящим разбавителем, носителем или наполнителем.

Соединения изобретения можно использовать в форме свободного основания, в форме солей, сольватов и в качестве пролекарств. Все формы входят в объем изобретения. В соответствии со способами изобретения описанные соединения или их соли, сольваты или пролекарства могут вводиться пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно квалифицированным специалистам в данной области техники. Соединения изобретения можно вводить, например, перорально, парентерально, трансбуккально, сублингвально, назально, ректально, пластырем, перекачиванием или трансдермальным введением, и фармацевтические композиции

составлены соответственно. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Соединение настоящего изобретения можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или с усваиваемым съедобным носителем, или оно может быть заключено в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, или оно может быть спрессовано в таблетки, или оно может быть включено непосредственно с пищей диеты. Для перорального терапевтического введения соединение настоящего изобретения может быть включено с наполнителем и использоваться в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов и вафель.

Соединение изобретения также можно вводить парентерально. Растворы соединения настоящего изобретения можно приготовить в воде, смешанной подходящим образом с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, DMSO и их смесях со спиртом или без него, а также в маслах. При обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20<sup>th</sup> ed.) and in The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованном в 1999 году.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести с помощью шприца.

Композиции для назального введения могут быть удобно приготовлены в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные составы обычно включают раствор или тонкую суспензию активного вещества в физиологически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно представлены в одно- или многодозовых количествах в стерильной форме в запечатанном контейнере, который может иметь форму картриджа или заправки для использования с распылительным устройством. В качестве альтернативы герметичный контейнер может представлять собой единое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор для однократной дозы или дозатор для аэрозолей, снабженный дозирующим клапаном, который предназначен для утилизации после использования. Если лекарственная форма включает распылитель аэрозоля, она будет содержать пропеллент, которым может быть сжатый газ, такой как сжатый воздух, или органический пропеллент, такой как фторхлоруглеводород. Аэрозольные лекарственные формы также могут иметь форму помпы-распылителя. Композиции, подходящие для буккального или

сублингвального введения, включают таблетки, леденцы и пастилки, в которых активный ингредиент составлен с носителем, таким как сахар, камедь, трагакант, желатин и глицерин. Композиции для ректального введения обычно имеют форму суппозитория, содержащих обычную основу для суппозитория, такую как масло какао.

Соединения настоящего изобретения можно вводить животному, например человеку, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, как указано в данном документе, пропорция которых определяется растворимостью и химической природой соединения, выбранным путем введения, и стандартной фармацевтической практикой.

### Дозировки

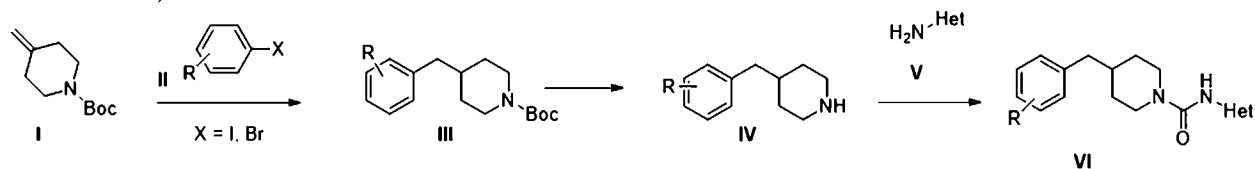
Дозировка соединений изобретения и/или композиций, содержащих соединение изобретения, может варьироваться в зависимости от многих факторов, таких как фармакодинамические свойства соединения; режим введения; возраст, состояние здоровья и вес получателя; характер и степень симптомов; частота лечения и тип сопутствующего лечения, если таковое имеется; и скорость выведения соединения у животного, подлежащего лечению. Квалифицированный специалист в данной области техники может определить подходящую дозировку на основе вышеуказанных факторов. Соединения настоящего изобретения можно вводить первоначально в подходящей дозировке, которая может быть скорректирована по мере необходимости, в зависимости от клинического ответа. В общем, удовлетворительные результаты могут быть получены когда соединения изобретения вводят человеку в суточной дозе, например, от 0,05 мг до 3000 мг (в твердой форме). Диапазоны доз включают, например, 10-1000 мг (например, 50-800 мг). В некоторых вариантах осуществления изобретения вводят 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг соединения. Предпочтительные диапазоны доз включают, например, 0,05-15 мг/кг или 0,5-15 мг/кг.

В качестве альтернативы количество дозировки можно рассчитать, используя массу тела пациента. Например, доза соединения или его фармацевтической композиции, вводимая пациенту, может находиться в диапазоне 0,1-50 мг/кг (например, 0,25-25 мг/кг). В иллюстративных неограничивающих вариантах осуществления изобретения доза может находиться в диапазоне от 0,5 до 5,0 мг/кг (например, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5,0 мг/кг) или от 5,0 до 20 мг/кг (например, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/кг).

### Примеры

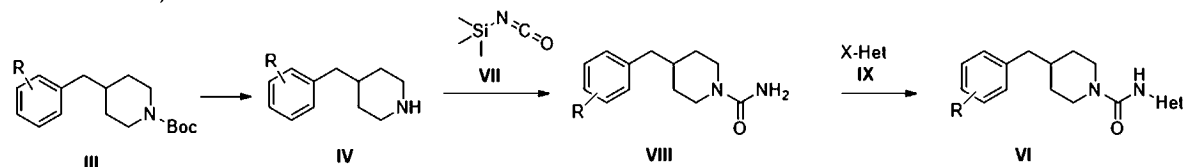
Получение соединений настоящего изобретения может быть синтезировано согласно одной или нескольким общим схемам 1-16, показанным ниже.

#### Общая схема 1



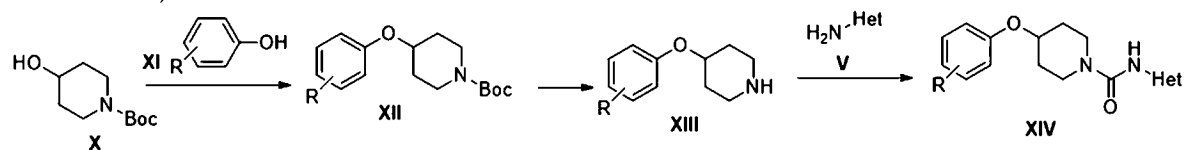
Гидроборирование пиперидина **I** с последующим сочетанием Сузуки-Мияуры с соответствующим замещенным ароматическим галогенидом **II** дает Вос-защищенное промежуточное соединение **III**. Снятие защиты с пиперидина **III** в кислых условиях (например, соляной или трифторуксусной кислотой) дает амин **IV**, который может реагировать с аминокетероциклом **V** и подходящим карбонилсинтоном (например, трифосгеном) с получением соответственно замещенной мочевины **VI**.

Общая схема 2



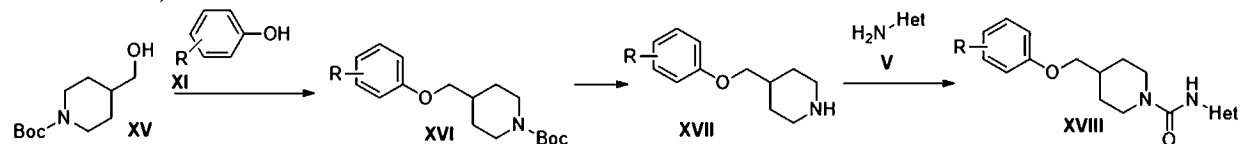
Альтернативно, соответствующим образом с замещенного Вос-пиперидина **III** можно снять защиту в кислых условиях (например, соляной или трифторуксусной кислотой) с получением свободного амина **IV**, который можно соединить с триметилсилилизотиоцианатом **VII** с получением уретана **VIII**. Опосредованное медью (I) соединение мочевины **VIII** с ароматическим галогенидом **IX** (где X=галоген) дает соответственно замещенную мочевины **VI**.

Общая схема 3



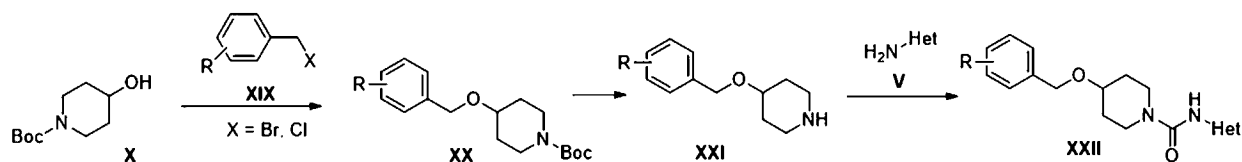
Конденсация пиперидинового спирта **X** с соответствующим образом замещенным фенолом **XI** в условиях Мицунобу (например, диизопропилазодикарбоксилат) дает эфир **XII**. Снятие защиты **XII** в различных кислых условиях (например, соляной или трифторуксусной кислотой) дает амин **XIII**, который может реагировать с аминокетероциклом **V** и подходящим карбонильным синтоном (например, трифосгеном) с получением соответственно замещенной мочевины **XIV**.

Общая схема 4



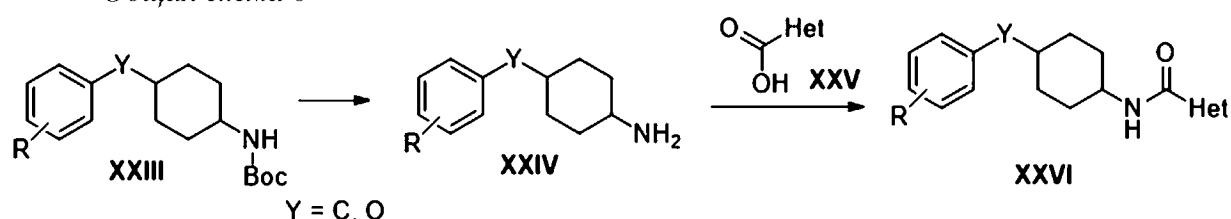
Реакция между пиперидиновым спиртом **XV** и соответствующим образом замещенным фенолом **XI** в условиях Мицунобу (например, диизопропилазодикарбоксилат) дает гомопиперидиновый эфир **XVI**. Снятие защиты **XVI** в различных кислых условиях (например, соляной или трифторуксусной кислотой) дает свободный амин **XVII**, который может быть связан с гетероциклическим амином **V** и подходящим карбонилсинтоном (например, трифосгеном) с получением соответственно замещенной смешанной мочевины **XVIII**.

Общая схема 5



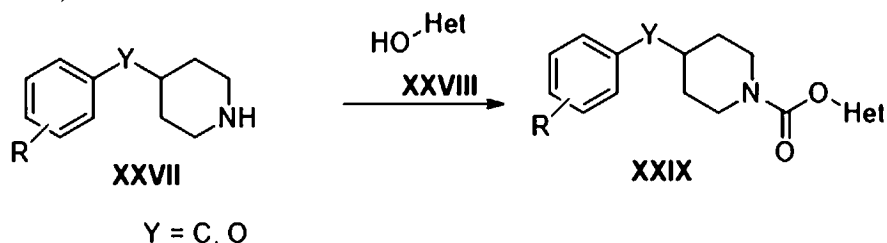
Алкилирование Вос-защищенного гидроксипиперидина **X** соответствующим образом замещенным бензилгалогенидом **XIX** (где X=бромид или хлорид) в сильных основных условиях (например, гидрид натрия) дает промежуточное соединение пиперидинового эфира **XX**. Снятие защиты **XX** в различных кислых условиях (например, соляной или трифторуксусной кислотой) дает свободный амин **XXI**, который может быть связан с гетероциклическим амином **V** и подходящим карбонильным синтоном (например, трифосгеном) с получением соответственно замещенной мочевины **XXII**.

Общая схема 6



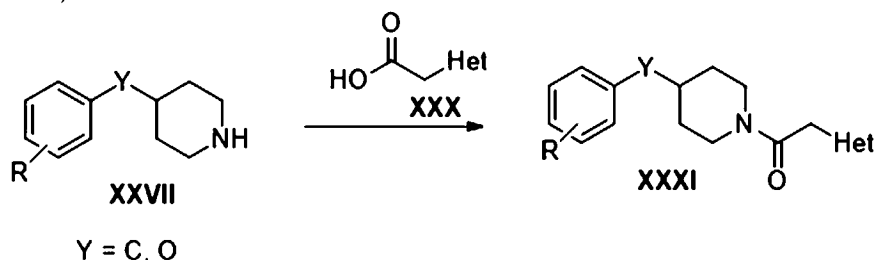
Снятие защиты с соответствующим образом замещенного Вос-защищенного амина **XXIII** в различных кислых условиях (например, соляной или трифторуксусной кислотой) дает первичный амин **XXIV**. Реакция амина **XXIV** и гетероциклической карбоновой кислоты **XXV** в различных условиях пептидного связывания (например, HATU) дает соответственно замещенный амид **XXVI**.

Общая схема 7



Соответствующим образом замещенный пиперидин **XXVII** может быть связан с гетероциклическим спиртом **XXVIII** с использованием карбонилдиимидозола с получением карбамата **XXIX**.

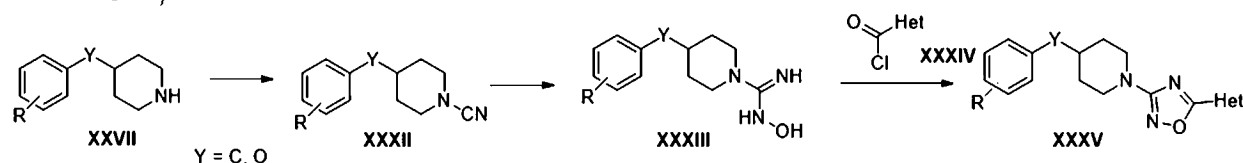
Общая схема 8



Альтернативно, промежуточное соединение **XXVII** можно подвергнуть взаимодействию с карбоновой кислотой **XXX** в различных условиях сочетания (например,

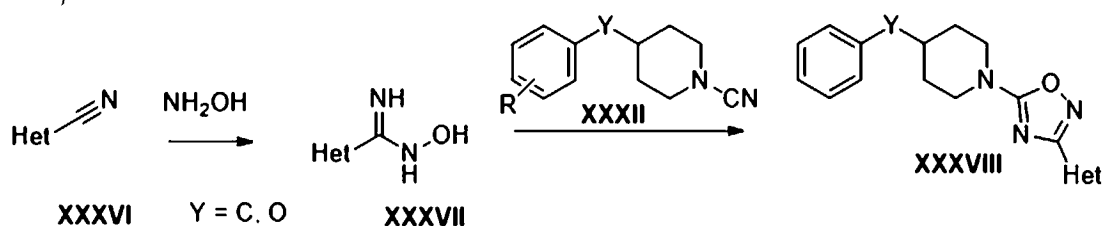
НАТУ) с получением соответственно замещенного амида **XXXI**.

*Общая схема 9*



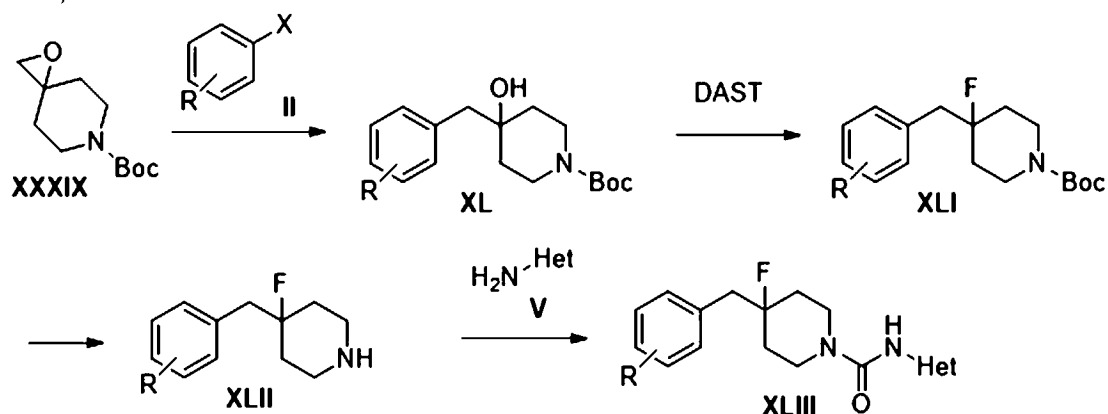
Реакция между соответствующим образом замещенным пиперидином **XXVII** и цианогенбромидом дает нитрил **XXXII**, который может быть конденсирован с гидроксиламином с образованием амидоксима **XXXIII**. Сочетание промежуточного соединения **XXXIII** с гетероциклическим ацилхлоридом **XXXIV** дает соответствующий 1,2,4-оксадиазольный региоизомер **XXXV**.

*Общая схема 10*



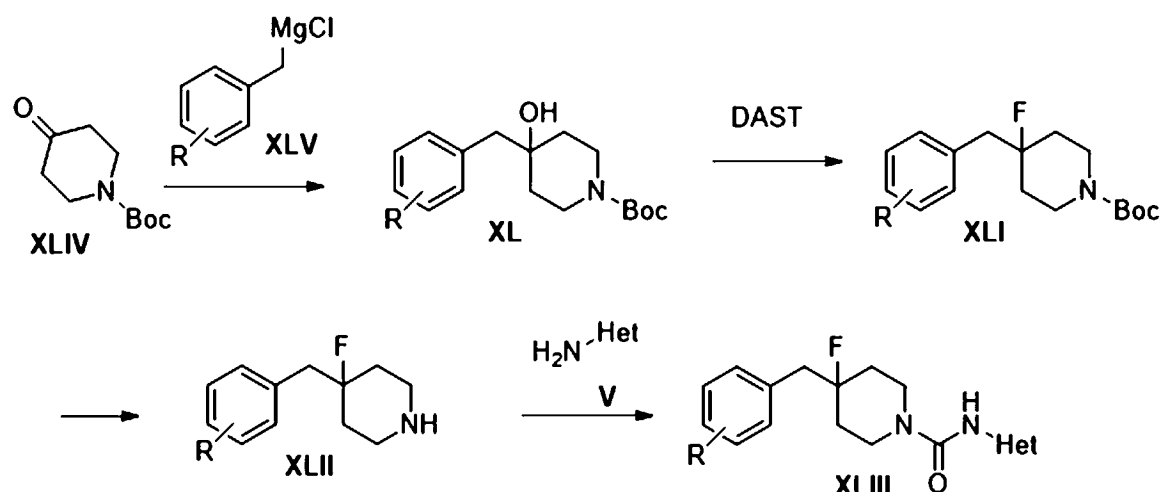
Взаимодействие между гетероциклическим нитрилом **XXXVI** и гидроксиламином дает амидоксим **XXXVII**, который может реагировать с соответствующим образом замещенным пиперидиннитрилом **XXXII** в присутствии дихлорида цинка с образованием соответствующего 1,2,4-оксадиазольного региоизомера **XXXVIII**.

*Общая схема 11*



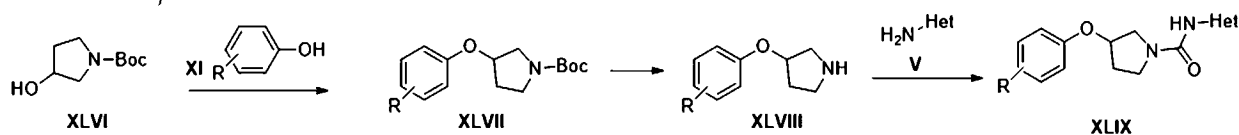
Подходящим образом замещенный промежуточный пиперидиновый спирт **XL** может быть получен из катализируемого кислотой Льюиса (например, трифторида бора) раскрытия цикла эпоксида **XXXIX** с ароматическим галогенидом **II**. Спирт **XL** может быть преобразован во фторид **XLI** с помощью DAST. Снятие защиты Вос-пиперидина **XLI** в различных кислых условиях (например, соляная или трифторуксусная кислота) дает промежуточный амин **XLII**, который может быть связан с гетероциклическим амином **V** и подходящим карбонилсинтоном (например, трифосгеном) с получением соответственно замещенной смешанной мочевины **XLIII**.

*Общая схема 12*



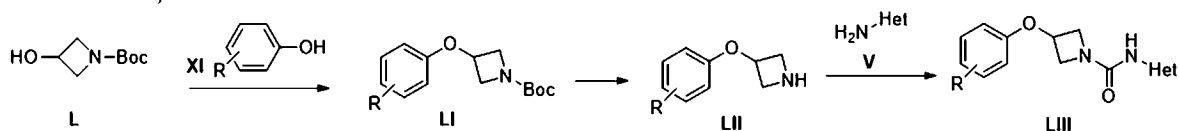
Альтернативно, замещенный промежуточный пиперидиновый спирт **XL** может быть получен из реакции Гриньяра между кетоном **XLIV** и соответствующим образом замещенной солью бензилмагнийхлорида **XLV**. Спирт **XL** может быть преобразован во фторид **XLI** с помощью DAST. Снятие защиты Boc-пиперидина **XLI** в различных кислых условиях (например, соляная или трифторуксусная кислота) дает промежуточный амин **XLII**, который может быть связан с гетероциклическим амином **V** и подходящим карбонилсинтоном (например, трифосгеном) с получением соответственно замещенной смешанной мочевины **XLIII**.

*Общая схема 13*



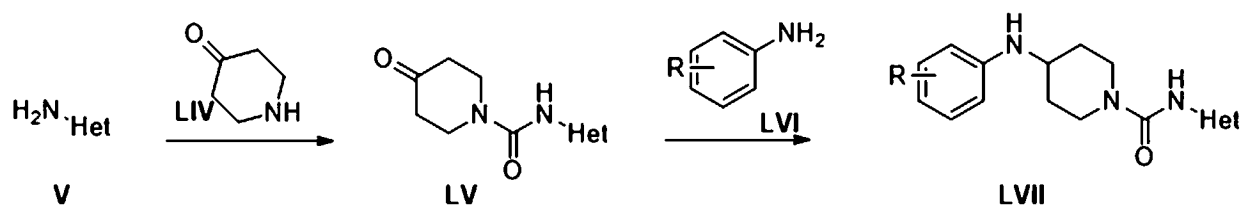
Реакция между пирролидином **XLVI** (хиральным или рацемическим) и соответствующим образом замещенным фенолом **XI** в условиях Мицунобу (например, диизопропилазодикарбоксилат) дает эфир **XLVII**. Снятие защиты **XLVII** в различных кислых условиях (например, соляной или трифторуксусной кислотой) дает свободный амин **XLVIII**, который может быть соединен с гетероциклическим амином **V** с использованием трифосгена с получением соответственно замещенной мочевины **XLIX**.

*Общая схема 14*



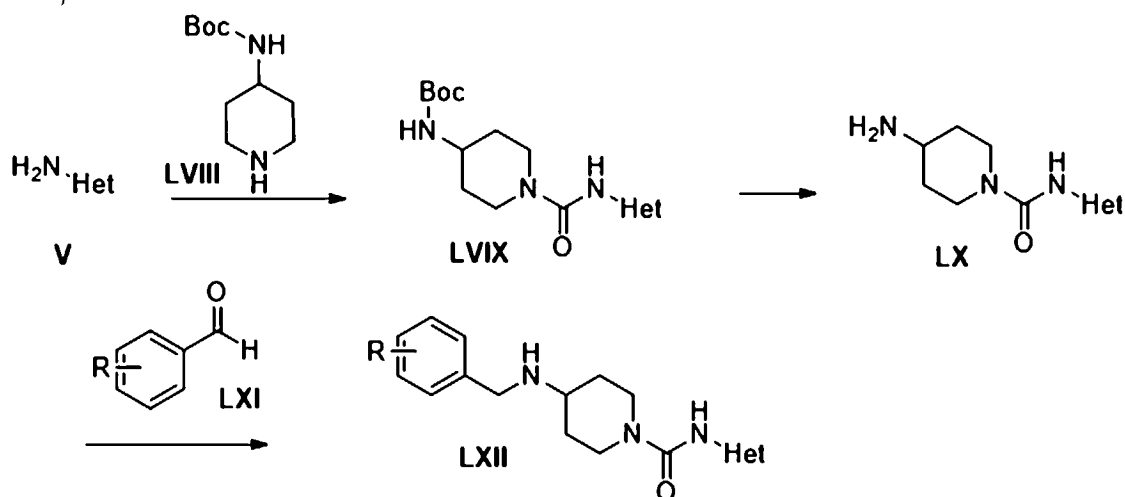
Реакция между азетидином **L** и соответствующим образом замещенным фенолом **XI** в условиях Мицунобу (например, диизопропилазодикарбоксилат) дает простой эфир **LI**. Снятие защиты **LI** в различных кислых условиях (например, соляной или трифторуксусной кислотой) дает свободный амин **LII**, который может быть связан с гетероциклическим амином **V** с использованием трифосгена с получением соответственно замещенной смешанной мочевины **LIII**.

*Общая схема 15*



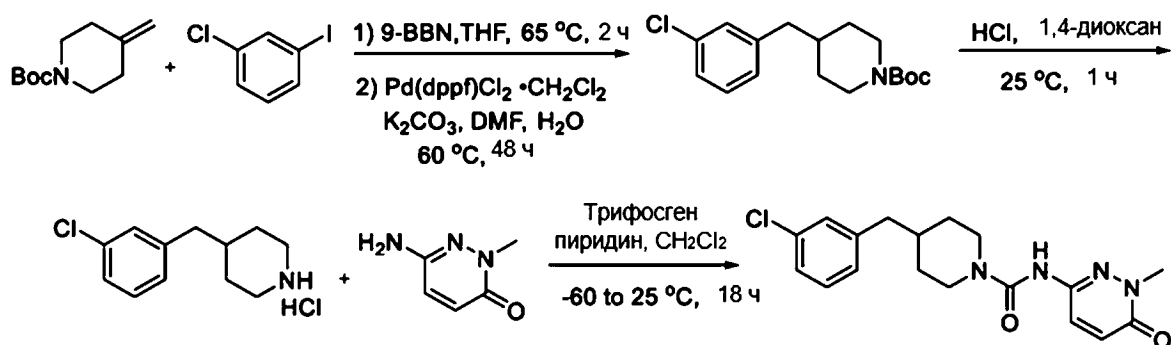
Мочевина **LV** может быть получена сочетанием гетероциклического амина **V** и пиперидинкетона **LIV**. Восстановительное аминирование кетона **LV** и соответственно замещенного анилина **LVI** в присутствии восстанавливающего агента (например, цианоборгидрида натрия) дает соответственно замещенное N-связанное соединение **LVII**.

Общая схема 16

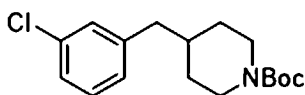


Связывание гетероциклического амина **V** с Вос-защищенным аминопиперидином **LVIII** с использованием трифосгена дает смешанный промежуточный продукт мочевины **LVIX**. Снятие защиты с защитной группы **LVIX** в кислых условиях (например, соляная кислота) дает свободный амин **LX**, который можно алкилировать соответствующим образом замещенным бензальдегидом **LXI** в присутствии восстанавливающего агента (например, триацетоксиборгидрида натрия) с получением аминопиперидина **LXII**.

**Пример 1. Получение 4-(3-хлорбензил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 40)**

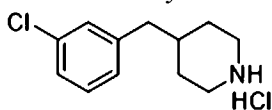


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата



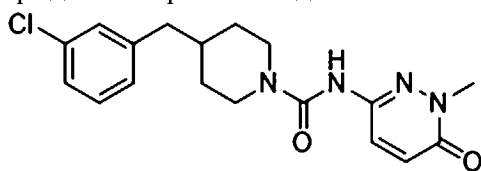
К раствору 9-борабицикло [3.3.1]нона в тетрагидрофуране (40 мл, 20 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиридин-1-карбоксилат (3,95 г, 20 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов, охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1-хлор-3-иодбензола (4,77 г, 20 ммоль), карбоната калия (3,6 г, 26 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановый комплекс (816 мг, 1,0 ммоль) в *N*, *N*--диметилформамиде/воде (30 мл/3 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 48 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 15/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил 4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (3,46 г, 11,2 ммоль, 56%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 254,1 [M-56+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение 4-(3-хлорбензил)пиперидин гидрохлорида



Раствор *трет*-бутил 4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (1,46 г, 4,72 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (50 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 4-(3-хлорбензил)пиперидина (1,05 г, 4,27 ммоль, 90%) в виде сырого белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 210,0 [M+H]<sup>+</sup>. Промежуточный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

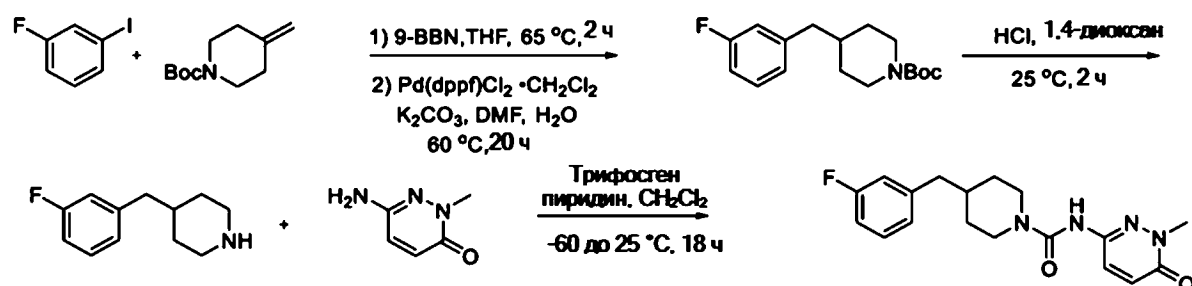
Этап 3: Получение 4-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



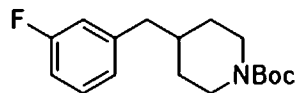
К раствору трифосгена (119 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -60 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 30 мин и добавляли раствор гидрохлорида 4-(3-хлорбензил)пиперидина (236 мг, 0,96 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные

органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (108 мг, 0,30 ммоль, 37%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1H), 7,61 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,25-7,27 (м, 2H), 7,32 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,87 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,58 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,72 (т, *J*=12,4 Гц, 2H), 2,46-2,55 (м, 2H), 1,70-1,76 (м, 1H), 1,52-1,55 (м, 2H), 1,03-1,14 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 361,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 2. Получение 4-(3-хлоро-4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 41)**

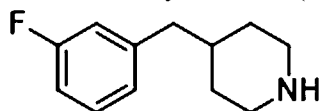


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



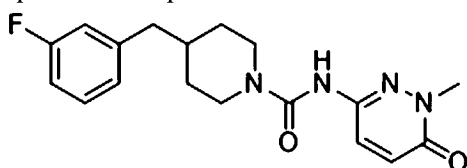
К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (40 мл, 20 ммоль, 0,5 М) при 25 °C добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилата (3,94 г, 20 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 65 °C в течение 2 часов, затем реакционную смесь охлаждали до 25 °C и добавляли к раствору 1-фтор-3-иодбензола (4,44 г, 20 ммоль), карбоната калия (3,59 г, 26 ммоль) и комплексу 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметана (816 мг, 1,0 ммоль) в *N, N*--диметилформамиде/воде (32 мл/3,2 мл) при 25 °C. Полученную смесь нагревали при 60 °C в течение 20 часов. Реакцию гасили 1 н. раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=25/1) с получением *трет*-бутил 4-(3-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 13,7 ммоль, 68%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 238,2 [M-56+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение 4-(3-фторбензил)пиперидина



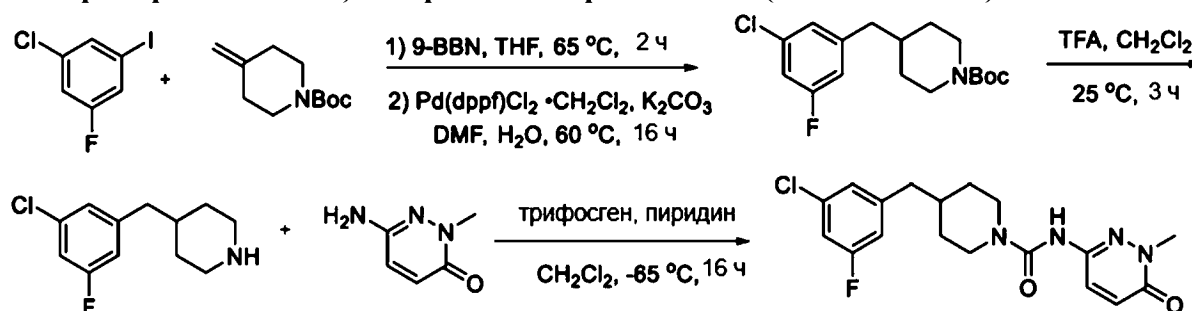
Раствор *трет*-бутил-4-(3-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 13,7 ммоль) и соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (40 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывают водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный 4-(3-фторбензил)пиперидин использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (2,6 г, 13,5 ммоль, 99%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 194,3  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

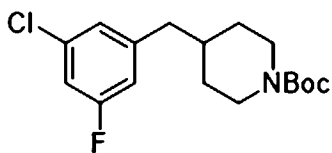


К раствору трифосгена (148 мг, 0,5 ммоль) в дихлорметане (13 мл) добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (125 мг, 1,0 ммоль) и пиридина (316 мг, 4,0 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при -60 °С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 4-(3-фторбензил)пиперидина (232 мг, 1,2 ммоль) и пиридина (380 мг, 4,8 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при температуре -60 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (BOSTON pHlex ODS, 21,2 × 250 мм, 10 мкм, ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 4-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (49,1 мг, 0,14 ммоль, 14%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,20 (с, 1H), 7,61 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,02 (т, *J*=8,2 Гц, 3H), 6,87 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,06 (д, *J*=13,6 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т, *J*=12,2 Гц, 2H), 2,55 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,75-1,72 (м, 1H), 1,54 (д, *J*=12,0 Гц, 2H), 1,13-1,05 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 345,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 3. Получение 4-(3-хлоро-5-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 55)**

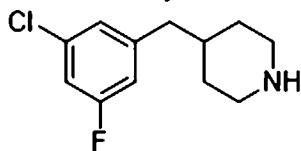


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



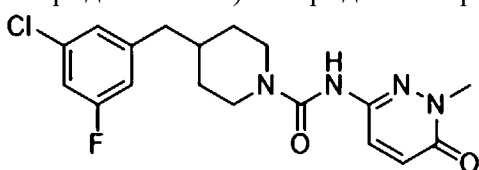
К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нона в тетрагидрофуране (50 мл, 25 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилат (4,93 г, 25 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1-хлор-3-фтор-5-иодбензола (5,24 г, 25 ммоль), карбоната калия (4,49 г, 32,5 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (1,02 г, 1,25 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (40 мл/4 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем гасили водным 1 н. водным раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 15/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил 4-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (4,36 г, 13,3 ммоль, 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 272,0  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидина



К раствору *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (4,36 г, 13,3 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь подщелачивали до pH 9 водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество желтого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (3,0 г, 13,2 ммоль, 99%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 228,0  $[M+H]^+$ .

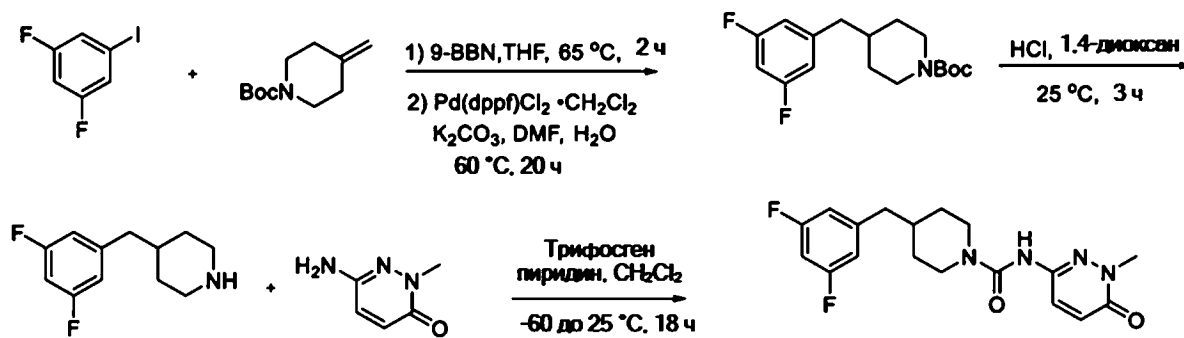
Этап 3: Получение 4-(3-хлор-5-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



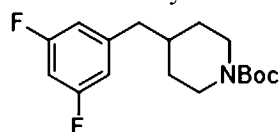
К раствору трифосгена (119 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -60 °С

добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 30 минут перед тем, как был добавлен раствор 4-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидина (219 мг, 0,96 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную смесь нагревали до 25 °С. Через 16 ч реакцию гасят водой (30 мл) и смесь экстрагируют дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-хлоро-5-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (26,7 мг, 0,07 ммоль, 9%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1H), 7,61 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,24-7,27 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,08 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 6,87 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,05 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т, *J*=12,4 Гц, 2H), 2,55-2,57 (м, 2H), 1,74-1,79 (м, 1H), 1,52-1,55 (м, 2H), 1,04-1,14 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 379,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 4. Получение 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 51)**



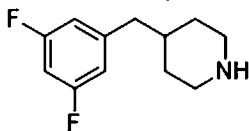
Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (120 мл, 60 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилат (11,8 г, 60 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1,3-дифтор-5-иодбензола (14,4 г, 60 ммоль), карбоната калия (10,8 г, 78 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (2,45 г, 3,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (100 мл/10 мл) при 25 °С. Полученный реакционный раствор нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакцию охлаждали, затем гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (800 мл) и промывали рассолом (500 мл × 3). Объединенные органические

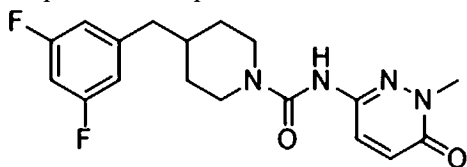
слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (9,5 г, 30,5 ммоль, 51%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 256,1  $[M+56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил-4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (13,5 г, 43,3 ммоль) и соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (100 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром. Белое твердое вещество фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (100 мл × 2). Твердое вещество суспендировали в водном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (1000 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество желтого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (7,2 г, 34,1 ммоль, 79%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 212,1  $[M+H]^+$ .

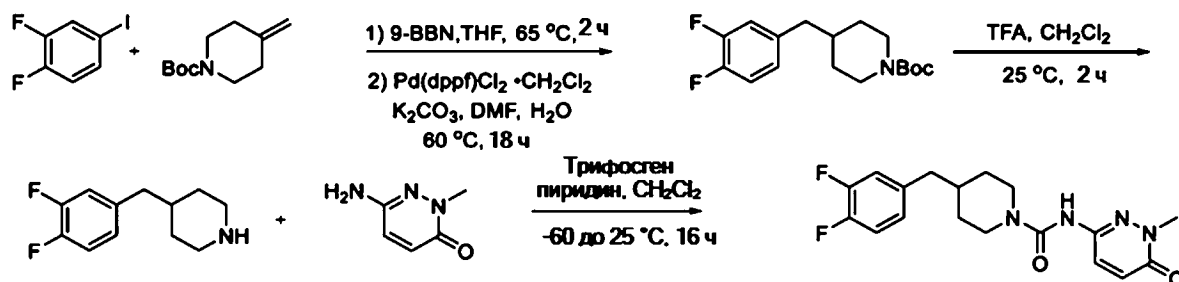
Этап 3: Получение 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



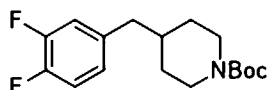
К раствору трифосгена (3,71 г, 12,5 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (3,13 г, 25 ммоль) и пиридина (7,91 г, 100 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при -60 °С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 2 часов и добавляли раствор 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (5,02 г, 23,75 ммоль) и пиридина (7,91 г, 100 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при температуре окружающей среды -60 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (200 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (300 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат/аммиак в метаноле (7 *N*) от 10/5/1 до 5/5/1) с получением 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (4,7, 13,0 ммоль, 55%). Желтое твердое вещество дополнительно растирали в диэтиловом эфире (200 мл), фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

(4,25 г, 11,7 ммоль, 49%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,20 (с, 1H), 7,62 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,01-7,07 (м, 2H), 6,93-6,97 (м, 1H), 6,87 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,73 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,51-2,57 (м, 2H), 1,74-1,81 (м, 1H), 1,53-1,55 (м, 2H), 1,04-1,14 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 5. Получение 4-(3,4-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 49)**

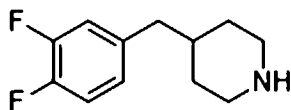


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нона-9-на в тетрагидрофуране (36 мл, 18 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилат (3,55 г, 18 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1,2-дифтор-4-иодбензола (4,32 г, 18 ммоль), карбоната калия (3,23 г, 23,4 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (735 мг, 0,9 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (40 мл/4 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Затем реакционный раствор разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 5/1) с получением *трет*-бутил 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,2 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 256,1  $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ .

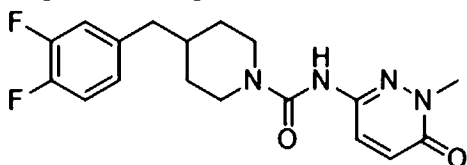
Этап 2: Получение 4-(3,4-дифторбензил)пиперидина



К раствору *трет*-бутил-4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (1,16 г, 3,72 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере азота и

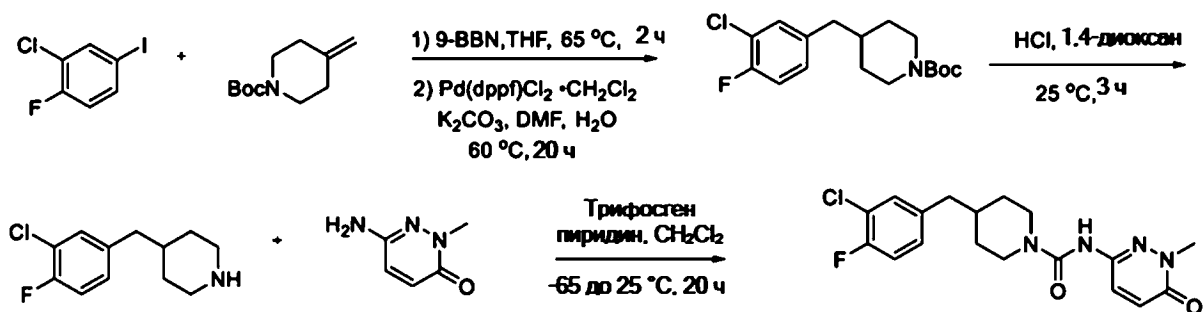
концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество желтого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (920 мг, 117%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 212,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3,4-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



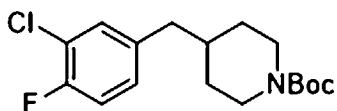
К раствору трифосгена (119 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут, а затем добавляли раствор 4-(3,4-дифторбензил)пиперидина (203 мг, 0,96 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 4-(3,4-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (90,3 мг, 0,25 ммоль, 31%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,20 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,26-7,36 (м, 2H), 7,02-7,04 (м, 1H), 6,87 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,05 (д,  $J=13,0$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,50-2,53 (м, 2H), 1,71-1,74 (м, 1H), 1,53-1,55 (м, 2H), 1,05-1,12 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,2  $[M+H]^+$ .

**Пример 6. Получение 4-(3-хлоро-4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 54)**



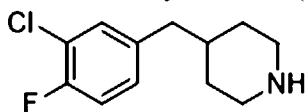
Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-(3-хлоро-4-фторбензил)пиперидин-1-

карбоксилата



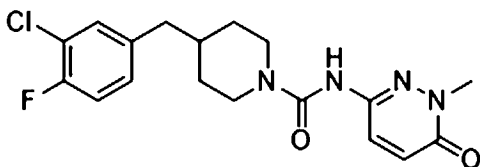
К раствору *tert*-бутил 4-метиленипиперидин-1-карбоксилата (3,95 г, 20 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 25 °С добавляли раствор 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (40 мл, 20 ммоль, 0,5 М) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов, затем охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 2-хлор-1-фтор-4-иодбензола (5,13 г, 20 ммоль), карбоната калия (3,6 г, 26 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид дихлорметанового комплекса (816 мг, 1,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (30 мл/3 мл). Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили 1 н. водным гидроксидом натрия и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 15/1 до 10/1) с получением *tert*-бутил-4-(3-хлор-4-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (5,29 г, 16,1 ммоль, 81%). ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 272,1 [M-56+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение 4-(3-хлоро-4-фторбензил)пиперидина



Раствор *tert*-бутил 4-(3-хлоро-4-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (5,29 г, 16 ммоль) и соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (50 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток доводили до pH 9 с помощью раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное желтое масло (3,5 г, 15,4 ммоль, 96%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 228,0 [M+H]<sup>+</sup>.

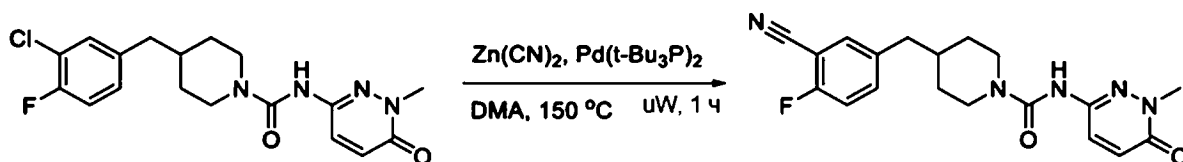
Этап 3: Получение 4-(3-хлоро-4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



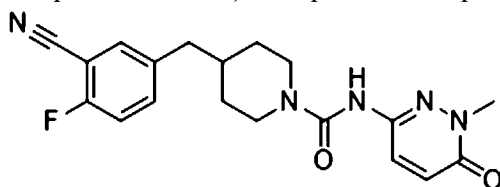
К раствору трифосгена (297 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при -65 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (250 мг, 2,0 ммоль) и пиридина (633 мг, 8,0 ммоль) в дихлорметане (15 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -

65 °С в течение 0,5 ч, затем раствор 4-(3-хлор-4-фторбензил)пиперидина (454 мг, 2,0 ммоль) и пиридина (633 мг, 8,0 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли при -65 °С. Полученную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, колонка 21 мм × 250 мм, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-хлоро-4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (190 мг, 0,50 ммоль, 25%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,19 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (дд, *J*<sub>1</sub>=2,0 Гц, *J*<sub>2</sub>=7,2 Гц, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,18-7,22 (м, 1H), 6,86 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,05 (д, *J*=13,6 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т, *J*=12,0 Гц, 2H), 2,51-2,54 (м, 2H), 1,69-1,76 (м, 1H), 1,52-1,55 (м, 2H), 1,03-1,13 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 379,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 7. Получение 4-(3-циано-4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 58)**



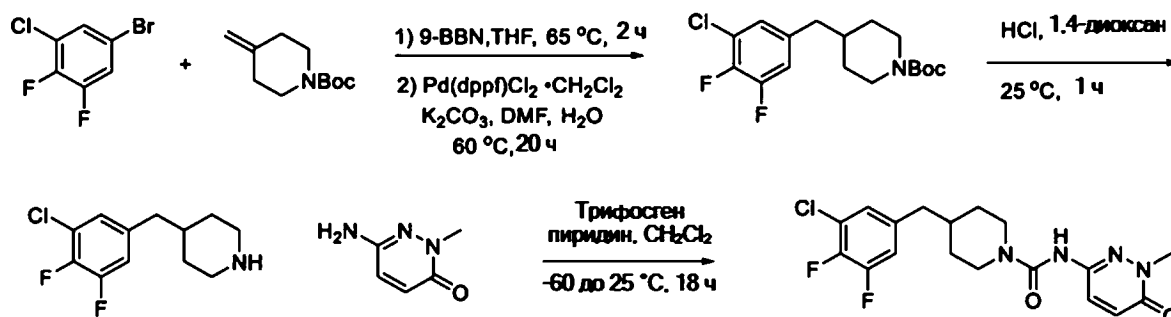
Этап 1: Получение 4-(3-циано-4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



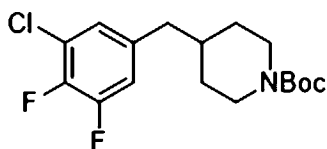
К раствору 4-(3-хлоро-4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (114 мг, 0,3 ммоль) и цианида цинка (28 мг, 0,24 ммоль) в *N*, *N*-диметиланилине (3 мл) при 25 °С добавляли бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (16 мг, 0,03 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 150 °С в течение 1 ч при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-циано-4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (56,4 мг, 0,15 ммоль, 50%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,24 (с, 1H), 7,77

(дд,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=6,0$  Гц, 1H), 7,60-7,64 (м, 2H), 7,44-7,49 (м, 1H), 6,87 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,71 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,57-2,59 (м, 2H), 1,72-1,77 (м, 1H), 1,51-1,54 (м, 2H), 1,03-1,13 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 370,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 8. Получение 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксиамида (Соединение 63)**

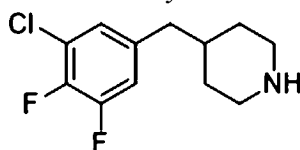


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (22 мл, 11 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (2,17 г, 11 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 5-бром-1-хлор-2,3-дифторбензола (2,5 г, 11 ммоль), карбоната калия (1,97 г, 14,3 ммоль) и 1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (449 мг, 0,55 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (18 мл/1,8 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия, и водный слой перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали соевым раствором (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=25/1) с получением *трет*-бутил-4-(3-хлор-4,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого масла (1,25 г, 3,62 ммоль, 33%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 290,1  $[M-56+H]^+$ .

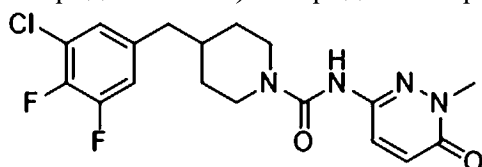
Этап 2: Получение 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (1,25 г, 3,62 ммоль) в соляной кислоте в растворе диоксана (20 мл, 4М) перемешивали при 25 °С

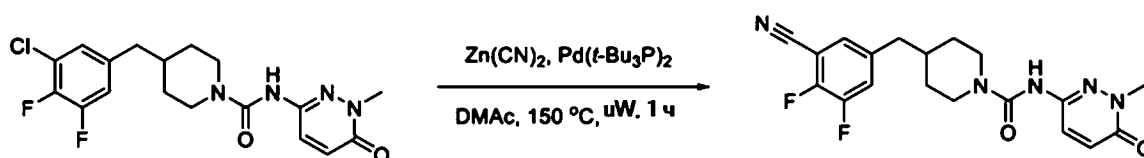
в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток доводили до pH 9 с помощью раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3-хлор-4,5-дифторбензил)пиперидина в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,84 г, 3,43 ммоль, 95%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 246,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

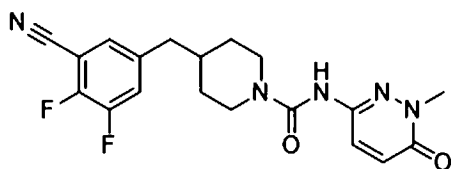


К раствору трифосгена (412 мг, 1,39 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (347 мг, 2,78 ммоль) и пиридина (880 мг, 11,1 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при -60 °С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 0,5 ч, затем раствор 4-(3-хлор-4,5-дифторбензил)пиперидина (680 мг, 2,78 ммоль) и пиридина (1,06 г, 13,3 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли при -60 °С. Полученную смесь нагревали, а затем перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой (60 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/аммиак в метаноле (7 *N*) = 50/1) с получением 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида в виде белого твердого вещества (570 мг, 1,44 ммоль, 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (с, 1H), 7,61 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 2H), 6,87 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,06 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т, *J*=12,4 Гц, 2H), 2,53 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,75 (с, 1H), 1,53 (д, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,21-1,04 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 396,9  $[M+H]^+$ .

**Пример 9. Получение 4-(3-циано-4,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 65)**

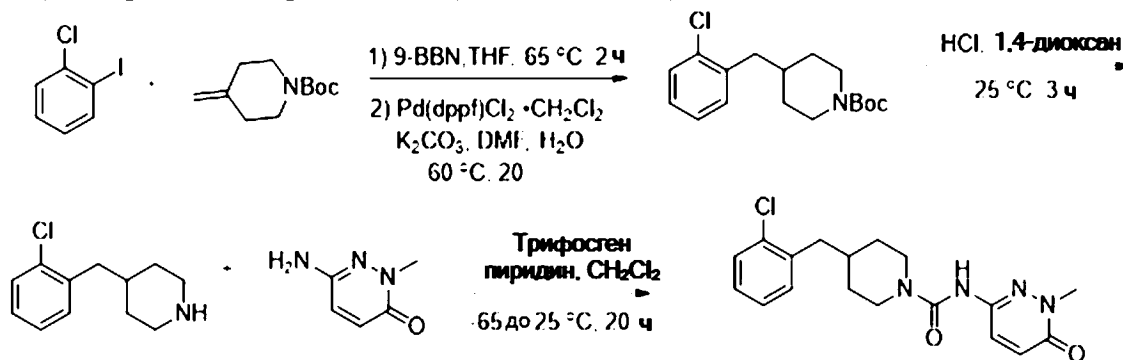


Этап 1: Получение 4-(3-циано-4,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

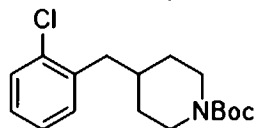


Раствор 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (160 мг, 0,4 ммоль), цианида цинка(II) (37 мг, 0,32 ммоль) и бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладия(0) (20 мг, 0,04 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (3 мл) перемешивали при 150 °С в течение 1 часа под микроволновым излучением. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и промывали рассолом (50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (BOSTON pHlex ODS, 10 мкм, 21,2 мм × 250 мм, ацетонитрил/0,1% водная муравьиная кислота)) с выходом 4-(3-циано-4,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (31,0 мг, 0,08 ммоль, 20%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,62 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,87 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,06 (д, *J*=13,6 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т, *J*=12,0 Гц, 2H), 2,58 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,80-1,75 (м, 1H), 1,53 (д, *J*=10,8 Гц, 2H), 1,13-1,03 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 388,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 10. 4-(2-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 42)**



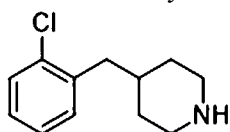
Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (45,6 мл, 22,8 ммоль, 0,5 *M*) при 25 °С в атмосфере аргона добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилат (4,5 г, 22,8 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1-хлор-2-иодбензола (5,44 г, 22,8 ммоль), карбоната калия (4,0 г, 29,0 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (930 мг, 1,14 ммоль) в *N,N*-

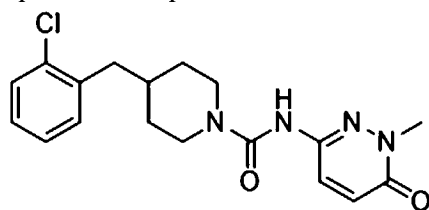
диметилформамиде/воде (36 мл/4,5 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил 4-(2-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (4,8 г, 15,5 ммоль, 68%) в виде красного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 332,1  $[M+Na]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(2-хлорбензил)пиперидина



Смесь *трет*-бутил 4-(2-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (4,7 г, 15,2 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (4 М, 30 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) при 25 °С и экстрагировали дихлорметаном (60 мл x 5). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол от 100/0 до 100/20) с получением 4-(2-хлорбензил)пиперидина (2,0 г, 9,54 ммоль, 63%) как желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,46-7,34 (м, 1H), 7,33-7,16 (м, 3H), 2,95-2,83 (м, 2H), 2,60 (д,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,45-2,28 (м, 2H), 1,71-1,56 (м, 1H), 1,52-1,40 (м, 2H), 1,18-1,02 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 210,1  $[M+H]^+$ .

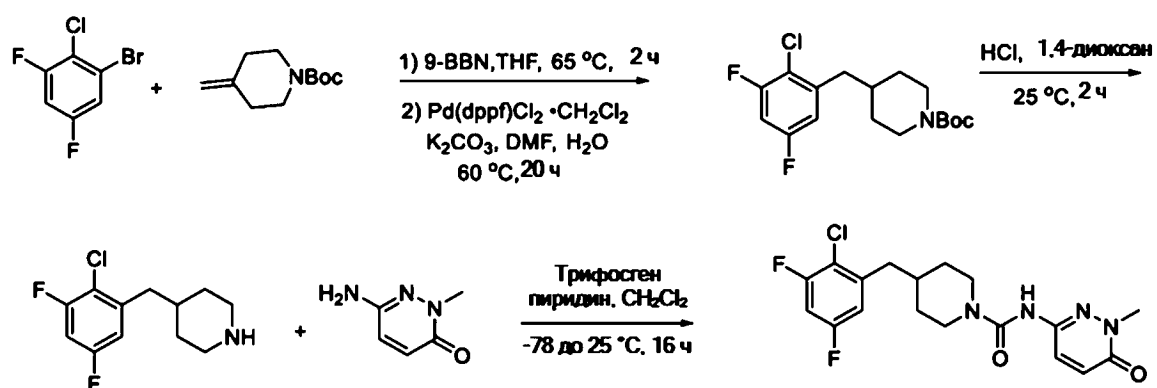
Этап 3: Получение 4-(2-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



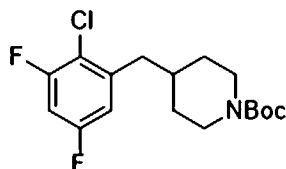
К раствору трифосгена (148 мг, 0,5 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (125 мг, 1,0 ммоль) и пиридина (316 мг, 4,0 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -65 °С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -65 °С в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 4-(2-хлорбензил)пиперидина (210 мг, 1,0 ммоль) и пиридина (316 мг, 4,0 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при температуре - 65 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (60 мл x 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*--диметилформамида и

очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 4-(2-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (110,2 мг, 0,31 ммоль, 31%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (с, 1H), 7,62 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J=7,5, 1,6$  Гц, 1H), 7,34-7,18 (м, 3H), 6,87 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,07 (д,  $J=13,1$  Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,80-2,60 (м, 4H), 1,88-1,71 (м, 1H), 1,63-1,49 (м, 2H), 1,25-1,04 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 361,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 11 Получение 4-(2-хлоро-3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 64)**

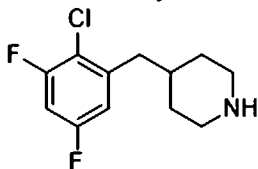


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2-хлоро-3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



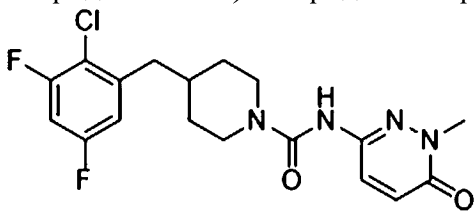
К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нона в тетрагидрофуране (36,2 мл, 18,1 ммоль, 0,5 М) при 25 °С в атмосфере аргона добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилат (3,47 г, 17,6 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1-бром-2-хлор-3,5-дифторбензола (4 г, 17,6 ммоль), карбоната калия (3,16 г, 22,9 ммоль), Комплекс [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1,43 г, 1,76 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (10 мл/10 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Раствор разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-(2-хлор-3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 93% чистоты, 16%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 368,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(2-хлоро-3,5-дифторбензил)пиперидина



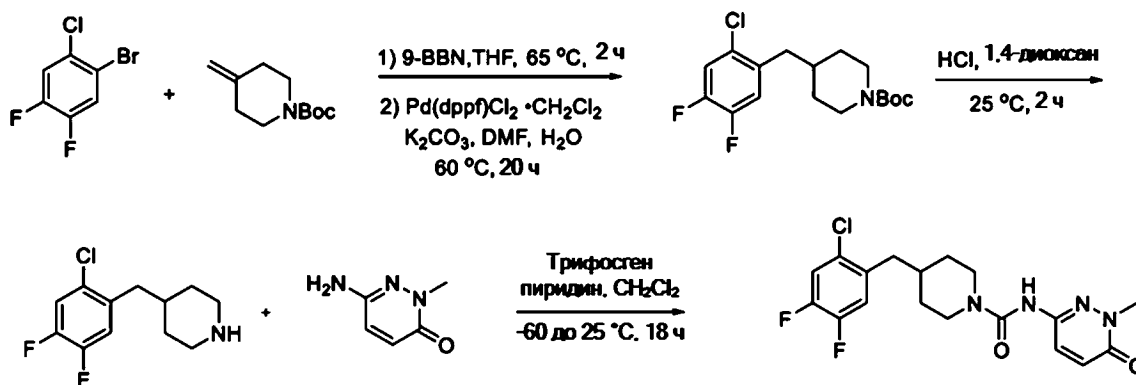
Раствор *трет*-бутил 4-(2-хлоро-3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,7 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (20 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл), и водную фазу доводили до pH 9 водным бикарбонатом натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(2-хлор-3,5-дифторбензил) пиперидина (750 мг, 82%) в виде желтого масла. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 246,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(2-хлоро-3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

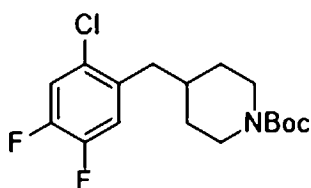


К раствору трифосгена (30 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при -78 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (25 мг, 0,2 ммоль) и пиридина (63 мг, 0,8 ммоль) в дихлорметане (2 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -78 °С, затем раствор 4-(2-хлор-3,5-дифторбензил)пиперидина (38 мг, 0,2 ммоль) и пиридина (63 мг, 0,8 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Реакцию гасили водным хлоридом аммония и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 4-(2-хлоро-3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (36,4 мг, 0,092 ммоль, 18%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,17 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J=10$  Гц, 1H), 4,07 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,75-2,70 (м, 4H), 1,84-1,82 (м, 1H), 1,56-1,53 (м, 2H), 1,23-1,14 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 397,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 12** Получение 4-(2-хлоро-4,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 61)

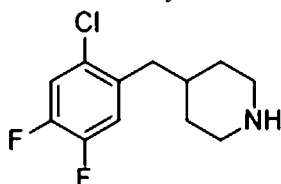


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2-хлоро-4,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (22 мл, 11 ммоль, 0,5 М) при 25 °С в атмосфере аргона добавляли *трет*-бутил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (2,17 г, 11 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1-бром-2-хлор-4,5-дифторбензола (2,5 г, 11 ммоль), карбоната калия (1,97 г, 14,3 ммоль) и 1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (449 мг, 0,55 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (17,6 мл/1,76 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия, и водный слой перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Раствор разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (150 мл х 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=33/1), получая *трет*-бутил 4-(2-хлоро-4,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилат (430 мг, 1,25 ммоль, 11%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 290,0  $[M-56+H]^+$ .

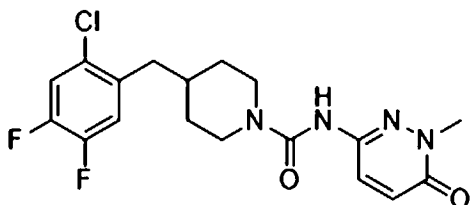
Этап 2: Получение 4-(2-хлоро-4,5-дифторбензил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил 4-(2-хлоро-4,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (430 мг, 1,25 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток доводили до рН 9 с помощью раствора бикарбоната натрия и

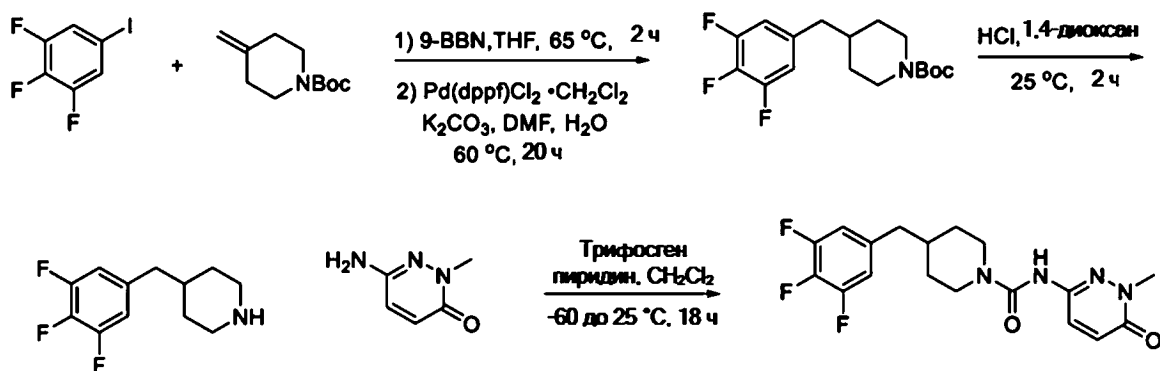
экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный 4-(2-хлор-4,5-дифторбензил)пиперидин (0,3 г, 1,22 ммоль, 98%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 246,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(2-хлоро-4,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

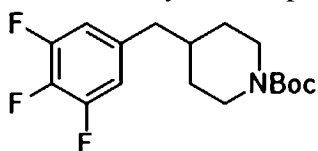


К раствору трифосгена (61 мг, 0,205 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (51 мг, 0,41 ммоль) и пиридина (130 мг, 1,64 ммоль) в дихлорметане (6 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, затем раствор 4-(2-хлор-4,5-дифторбензил)пиперидина (100 мг, 0,41 ммоль) и пиридина (156 мг, 1,97 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (20 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (BOSTON pHlex ODS, 10 мкм, 21,2 мм × 250 мм, ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 4-(2-хлоро-4,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида в виде белого твердого вещества (12 мг, 0,03 ммоль, 7%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,23 (с, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,62 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 6,87 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,07 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т,  $J=11,8$  Гц, 2H), 2,63 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,54 (д,  $J=11,2$  Гц, 2H), 1,18-1,14 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 397,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 13** Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(3,4,5-трифторбензил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 62)

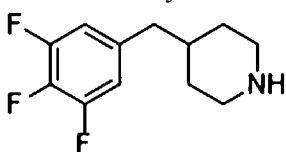


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3,4,5-трифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



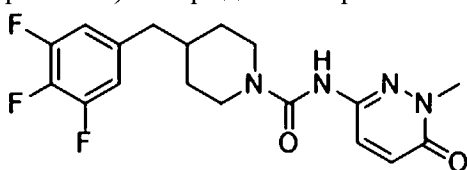
К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (18,7 мл, 9,34 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилат (1,84 г, 9,34 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1,2,3-трифтор-5-иодбензола (2,4 г, 9,34 ммоль), карбоната калия (1,66 г, 12 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (381 мг, 0,467 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (15 мл/1,5 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия, и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Раствор разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали рассолом (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=20/1) с получением *трет*-бутил-4-(3,4,5-трифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (1,05 г, 3,2 ммоль, 34%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 274,2  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3,4,5-трифторбензил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил 4-(3,4,5-трифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (1,05 г, 3,2 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток доводили до pH 9 с помощью раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт 4-(3,4,5-трифторбензил)пиперидин использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,67 г, 2,93 ммоль, 91%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 230,1  $[M+H]^+$ .

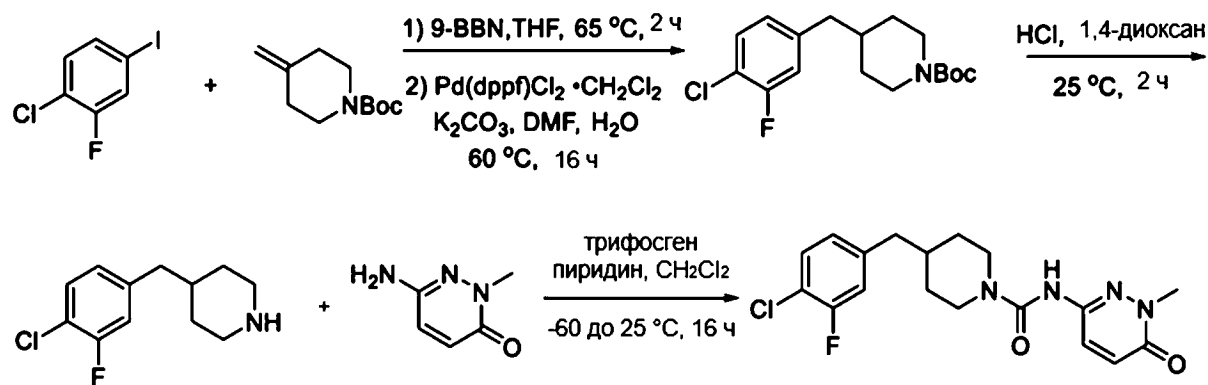
Этап 3: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(3,4,5-трифторбензил)пиперидин-1-карбоксамид



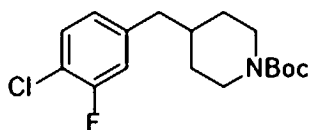
К раствору трифосгена (148 мг, 0,5 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при -60 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (125 мг, 1 ммоль) и пиридина (316 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -60 °С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали

при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч, затем раствор 4-(3,4,5-трифторбензил)пиперидина (229 мг, 1 ммоль) и пиридина (379 мг, 4,8 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (50 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (BOSTON pHlex ODS, 10 мкм, 21,2 мм  $\times$  250 мм, ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(3,4,5-трифторбензил)пиперидин-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (138 мг, 0,36 ммоль, 36%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,18 (т,  $J=7,8$  Гц, 2H), 6,87 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т,  $J=12,2$  Гц, 2H), 2,53 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,75 (с, 1H), 1,53 (д,  $J=12,4$  Гц, 2H), 1,12-1,04 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 381,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 14** Получение 4-(4-хлоро-3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 52)



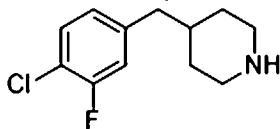
Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-(4-хлоро-3-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (40 мл, 20 ммоль, 0,5 М) при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли *tert*-бутил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (3,94 г, 20 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и добавляли к раствору 1-хлор-2-фтор-4-иодбензола (5,12 г, 20 ммоль), карбоната калия (3,59 г, 26 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (816 мг, 1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (32 мл/3,2 мл) при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь нагревали при  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 20 часов. Реакцию гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия, и смесь перемешивали при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Раствор разбавляли этилацетатом (300 мл) и

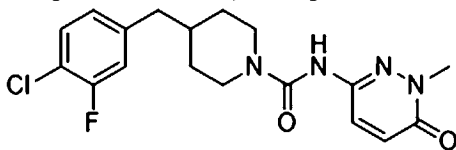
промывали рассолом (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=30/1) с получением *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 7,6 ммоль, 38%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 272,1  $[M+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(4-хлоро-3-фторбензил)пиперидина



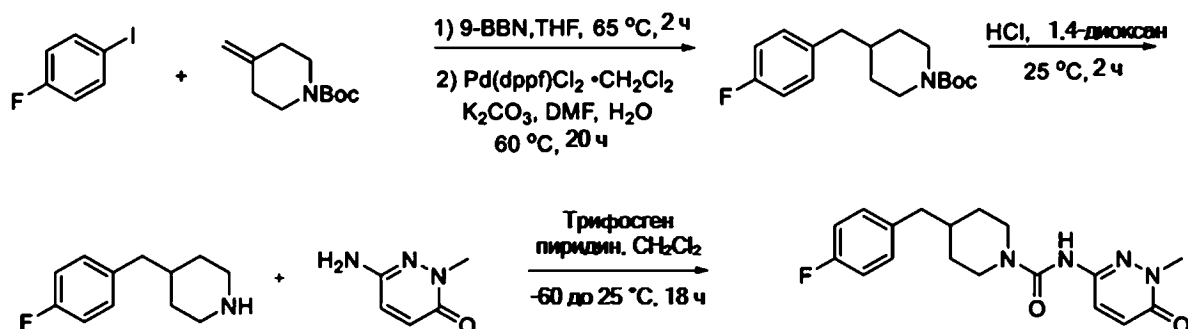
Раствор *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-фторбензил) пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 7,6 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток доводили до pH 9 с помощью раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт 4-(4-хлор-3-фторбензил)пиперидин использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,48 г, 6,52 ммоль, 85,8%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 228,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(4-хлоро-3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

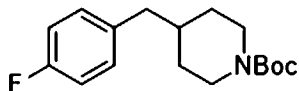


К раствору трифосгена (148 мг, 0,5 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при -60 °C добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (125 мг, 1 ммоль) и пиридина (316 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (12 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °C в течение 0,5 ч, затем раствор 4-(4-хлор-3-фторбензил)пиперидина (227 мг, 1 ммоль) и пиридина (380 мг, 4,8 ммоль) в дихлорметане (7 мл) был добавляется при -60 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (BOSTON pHlex ODS, 10 мкм, 21,2 мм x 250 мм, ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 4-(4-хлоро-3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (132,5 мг, 0,35 ммоль, 35%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,49 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,28 (дд,  $J=1,2, 10,4$  Гц, 1H), 7,06 (дд,  $J=1,2, 8,0$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J=10,0$ , 1H), 4,06 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,72 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,55 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,77-1,71 (м, 1H), 1,54 (д,  $J=11,2$  Гц, 2H), 1,13-1,03 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 379,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 15**      **Получение**      **4-(4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 44)**

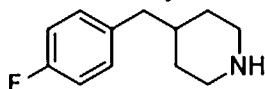


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(4-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (40 мл, 20 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилата (3,94 г, 20 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Раствор охлаждали до 25 °С и добавляли к смеси 1-фтор-4-иодбензола (4,44 г, 20 ммоль), карбоната калия (3,59 г, 26 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (816 мг, 1 ммоль) в *N, N*--диметилформамиде/воде (32 мл/3,2 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия, и водный слой перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали рассолом (200 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=30/1) с получением *трет*-бутил 4-(4-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (2,2 г, 7,5 ммоль, 38%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 238,1  $[M-56+H]^+$ .

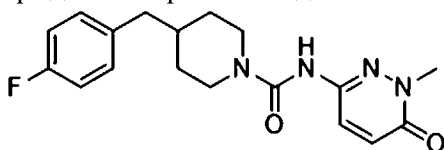
Этап 2: Получение 4-(4-фторбензил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил-4-(4-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 7,5 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток доводили до pH 9 с помощью раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный 4-(4-фторбензил)пиперидин использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,2 г, 6,2 ммоль, 83%).

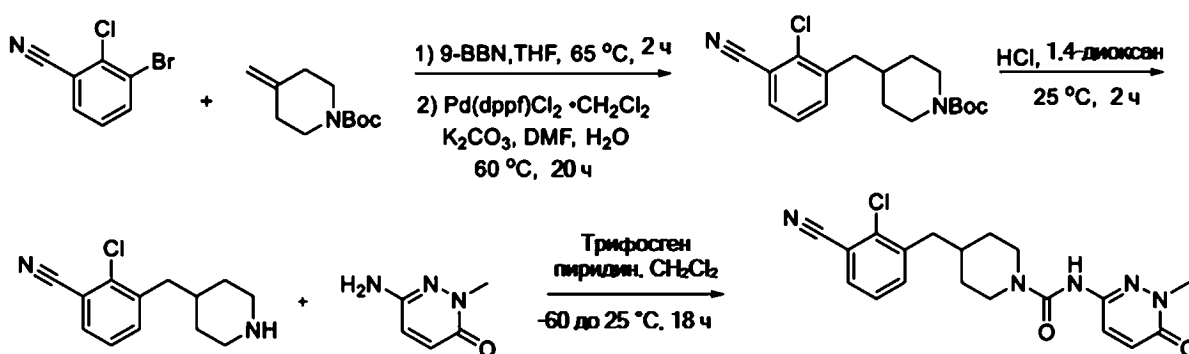
ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 194,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

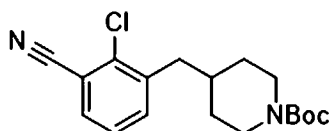


К раствору трифосгена (148 мг, 0,5 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при  $-60^\circ\text{C}$  добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (125 мг, 1 ммоль) и пиридина (316 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (12 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 4-(4-фторбензил)пиперидина (193 мг, 1 ммоль) и пиридина (380 мг, 4,8 ммоль) в дихлорметане (7 мл) при температуре  $-60^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном ( $50\text{ мл} \times 2$ ). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (BOSTON pHlex ODS, 10 мкм,  $21,2\text{ мм} \times 250\text{ мм}$ , ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 4-(4-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (95 мг, 0,28 ммоль, 28%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 2H), 7,14-6,88 (м, 2H), 6,87 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,71 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,52 (д,  $J=4,8$  Гц, 2H), 1,71-1,69 (м, 1H), 1,54 (д,  $J=12,0$  Гц, 2H), 1,13-1,06 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 345,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 16** Получение 4-(2-хлоро-3-цианобензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 56)

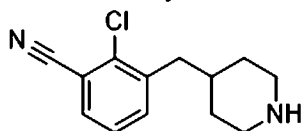


Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-(2-хлоро-3-цианобензил)пиперидин-1-карбоксилата



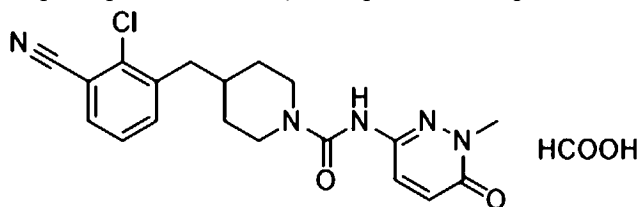
Раствор *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,1 ммоль) и 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (12 мл, 6,0 ммоль, 0,5 М) перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 3-бром-2-хлорбензонитрила (1,0 г, 4,6 ммоль), карбоната калия (0,83 г, 6,0 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (188 мг, 0,23 ммоль) в *N, N*--диметилформамиде/воде (10 мл/1,5 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25°С в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 15/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил-4-(2-хлор-3-цианобензил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,55 г, 1,65 ммоль, 36%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 279,1  $[M+56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 2-хлоро-3-(пиперидин-4-илметил)бензонитрила



К раствору *трет*-бутил 4-(2-хлоро-3-цианобензил)пиперидин-1-карбоксилата (0,55 г, 1,65 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,0 мл). Смесь перемешивали при 25°С в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь доводили до pH 9 водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество желтого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (360 мг, 1,54 ммоль, 93%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 235,2  $[M+H]^+$ .

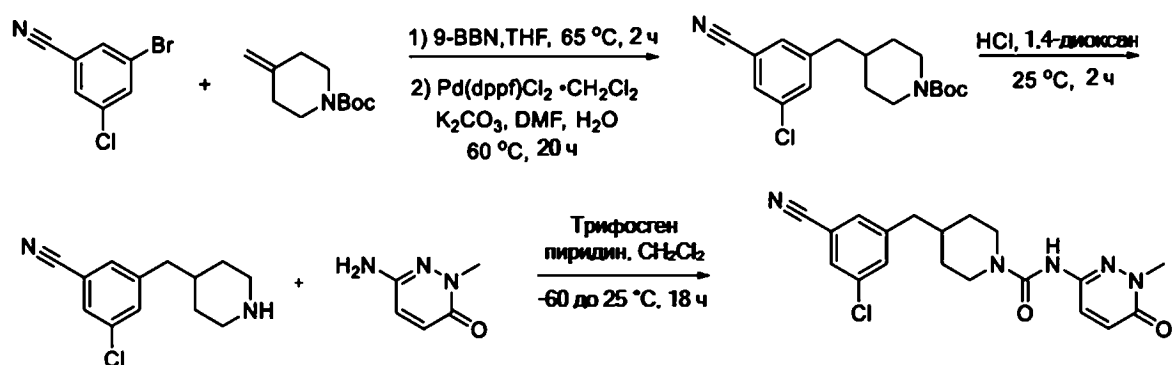
Этап 3: Получение формиатной соли 4-(2-хлоро-3-цианобензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



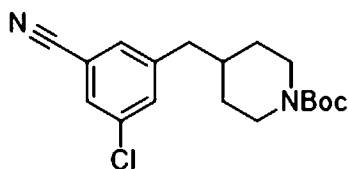
К раствору трифосгена (119 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -60°С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 0,5 ч, затем раствор 2-хлор-3-(пиперидин-4-илметил)бензонитрила (225 мг, 0,96 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли при -60 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные

органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением формиатной соли 4-(3-хлоро-5-цианобензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (3,5 мг, 0,01 ммоль, 1%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (с, 1H), 8,46 (с, 1H, HCOOH), 7,85 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,69 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,50-7,46 (м, 1H), 6,87 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=13,5$  Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,72-2,68 (м, 4H), 1,82-1,80 (м, 1H), 1,53-1,50 (м, 2H), 1,29-1,10 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 386,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 17** Получение 4-(3-хлоро-5-цианобензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 57)



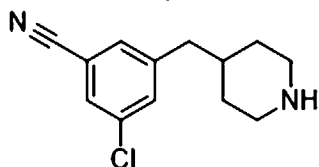
Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3-хлоро-5-цианобензил)пиперидин-1-карбоксилата



Раствор *трет*-бутил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,1 ммоль) и 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (12 мл, 6,0 ммоль, 0,5 М) перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 3-бром-5-хлорбензонитрила (1,0 г, 4,6 ммоль), карбоната калия (0,83 г, 6,0 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (188 мг, 0,23 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде/воде (10 мл/1,5 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 15/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-

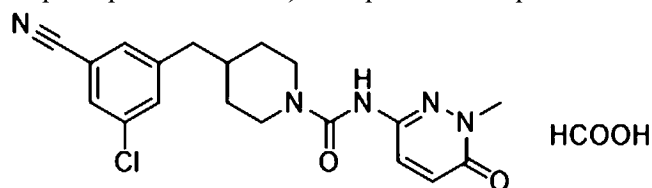
цианобензил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,85 г, 2,5 ммоль, 54%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 279,1  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 3-хлоро-5-(пиперидин-4-илметил)бензонитрила



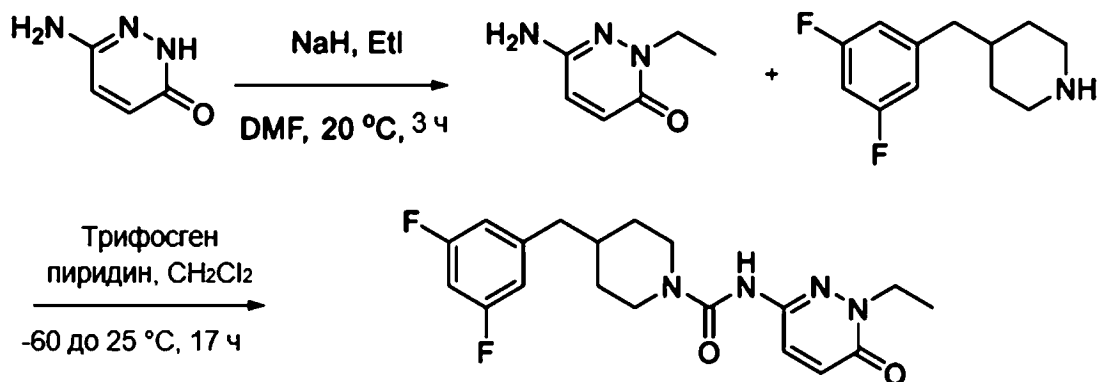
К раствору *трет*-бутил 4-(3-хлоро-5-цианобензил)пиперидин-1-карбоксилата (0,85 г, 2,5 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,0 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор подщелачивали до pH 9 раствором бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество желтого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,51 г, 3,8 ммоль, 76%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 235,2  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение формиатной соли 4-(3-хлоро-5-цианобензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид

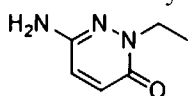


К раствору трифосгена (119 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -60 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 3-хлор-5-(пиперидин-4-илметил)бензонитрила (225 мг, 0,96 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм  $\times$  250 мм колонка, ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением формиатной соли 4-(3-хлоро-5-цианобензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (13,9 мг, 0,04 ммоль, 4%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,20 (с, 1H), 8,46 (с, 1H, HCOOH), 7,87 (с, 1H), 7,68 (д,  $J=5,7$  Гц, 2H), 7,61 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,05 (д,  $J=13,3$  Гц, 2H), 3,51 (д,  $J=36,3$  Гц, 3H), 2,71-2,68 (м, 2H), 2,60-2,58 (м, 2H), 1,79-1,77 (м, 1H), 1,52-1,50 (м, 2H), 1,09-1,05 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 386,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 18** Получение 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 125)

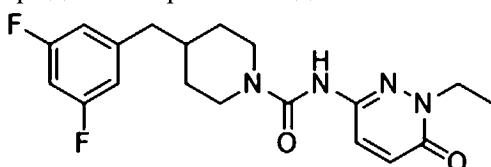


#### Этап 1: Получение 6-амино-2-этилпиридазин-3(2*H*)-она



К раствору 6-аминопиридазин-3(2*H*)-он (3 г, 27,0 ммоль) в сухом *N*, *N*-диметилформаиде (50 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 1,08 г, 27,0 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа в атмосфере азота, затем к смеси добавляли йодэтан (4,2 г, 27,0 ммоль) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением 6-амино-2-этилпиридазин-3(2*H*)-она в виде желтого твердого вещества (2,8 г, 20,1 ммоль, 76%). ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 139,8 [*M*+*H*]<sup>+</sup>.

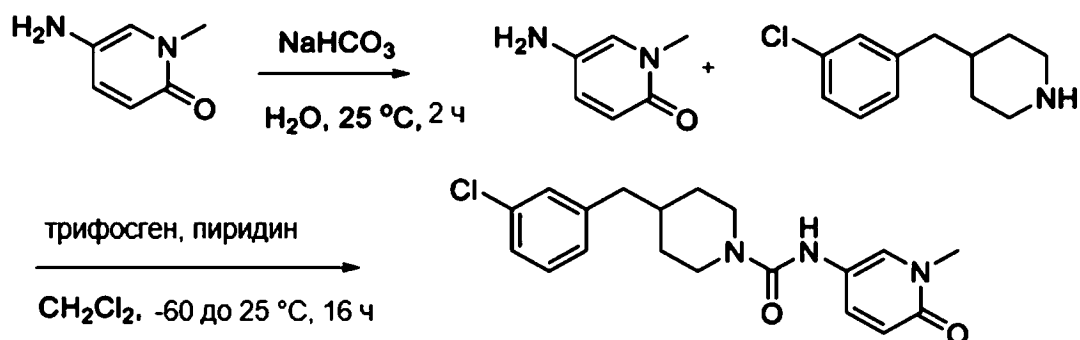
#### Этап 2: Получение 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



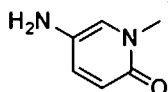
К раствору трифосгена (169 мг, 0,57 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор 6-амино-2-этилпиридазин-3(2*H*)-она (264 мг, 1,9 ммоль) и пиридина (300 мг, 3,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -60 °C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °C в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (200 мг, 0,95 ммоль) и пиридина (300 мг, 3,8 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при -60 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 17 часов. Реакцию гасили водой (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*--диметилформаида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида.

(46,8 мг, 0,12 ммоль, 13%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (с, 1H), 7,58 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,04 (дт,  $J=9,5$ , 2,3 Гц, 1H), 7,00-6,91 (м, 2H), 6,85 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 4,00 (дт,  $J=14,3$ , 10,2 Гц, 4H), 2,72 (т,  $J=11,8$  Гц, 2H), 2,56 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,77 (ддд,  $J=11,2$ , 7,4, 3,7 Гц, 1H), 1,54 (д,  $J=10,9$  Гц, 2H), 1,23 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,16-1,03 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 377,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 19 Получение 4-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 6)**

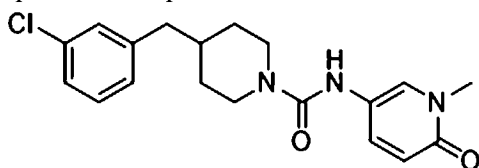


Этап 1: Получение 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она



Раствор 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (1 г, 6,2 ммоль) в водном бикарбонате натрия (30 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Этанол (50 мл) и водный слой перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали и сушили в вакууме с получением 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (0,7 г, 5,65 ммоль, 91%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 125,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

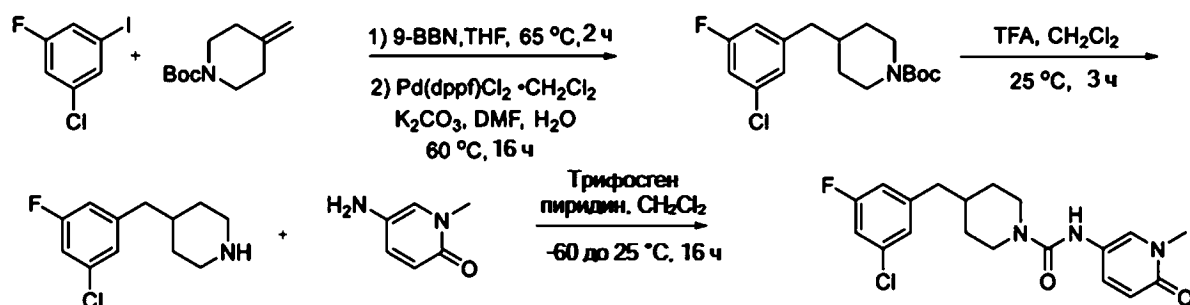
Этап 2: Получение 4-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



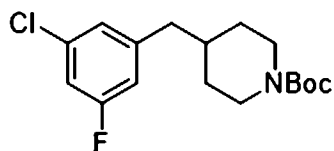
К раствору трифосгена (119 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -60 °C добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °C в течение 30 минут и добавляли раствор 4-(3-хлорбензил)пиперидина (200 мг, 0,96 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -60 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (93,7 мг, 0,26 ммоль, 33%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ ) 8,14 (с, 1H), 7,75-7,75 (м, 1H), 7,40 (дд,  $J_1=2,5$  Гц,  $J_2=9,0$  Гц, 1H), 7,32 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,25-7,27 (м, 2H), 7,16 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,33 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J=13,5$  Гц, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,70 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,50-2,55 (м, 1H), 1,70-1,75 (м, 1H), 1,54-1,56 (м, 2H), 1,04-1,12 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 360,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 20** Получение 4-(3-хлоро-5-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 8)

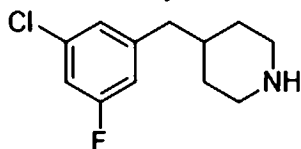


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3-хлоро-5-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



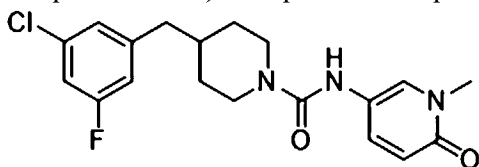
К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (50 мл, 25 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (4,93 г, 25 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1-хлор-3-фтор-5-иодбензола (5,24 г, 25 ммоль), карбоната калия (4,49 г, 32,5 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (1,02 г, 1,25 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде/воде (40 мл/4 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 часов. Реакцию гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 15/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил 4-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (4,36 г, 13,3 ммоль, 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 272,0  $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидина



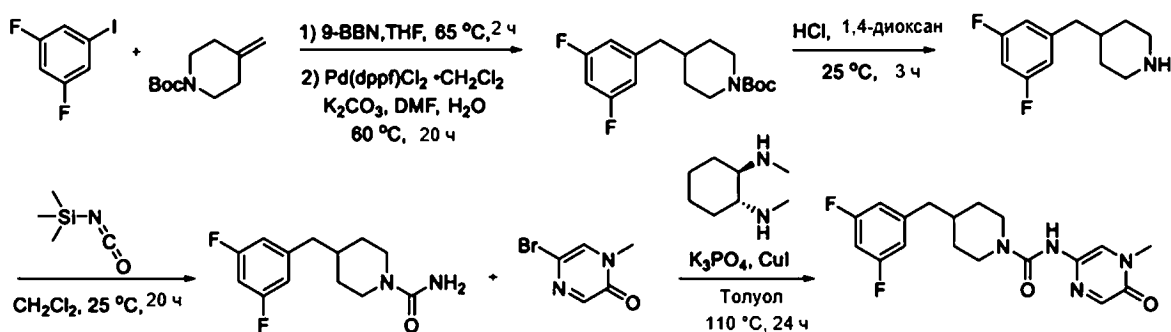
К раствору *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (4,36 г, 13,3 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов в атмосфере азота, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество желтого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (3,0 г, 13,2 ммоль, 99%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 228,0  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3-хлор-5-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид

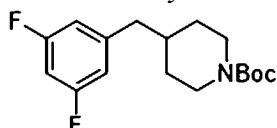


К раствору трифосгена (119 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -60 °C добавляли раствор 5-амино-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °C в течение 30 минут, а затем раствор 4-(3-хлор-5-фторбензил)пиперидина (219 мг, 0,96 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли при -60 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-хлор-5-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (35,7 мг, 0,09 ммоль, 12%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,15 (с, 1H), 7,74 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J_1=3,2$  Гц,  $J_2=9,6$  Гц, 1H), 7,24-7,27 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,01-7,10 (м, 1H), 6,32 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=10,0$  Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,70 (т,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,55-2,56 (м, 2H), 1,73-1,78 (м, 1H), 1,52-1,55 (м, 2H), 1,02-1,12 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 378,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 21** Получение 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидропирозин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 131)

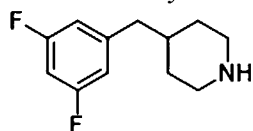


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (100 мл, 50 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (9,9 г, 50 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1,3-дифтор-5-йодбензола (12 г, 50 ммоль), карбоната калия (8,98 г, 65 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (2,04 г, 2,5 ммоль) в *N, N*--диметилформамиде/воде (80 мл/8 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия, и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (800 мл) и промывали рассолом (500 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (7,9 г, 25,4 ммоль, 51%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 256,1 [*M*-56+H]<sup>+</sup>.

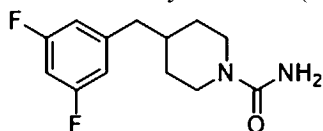
Этап 2: Получение 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (12,1 г, 38,8 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (50 мл) перемешивали при 25 °С в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток подщелачивали до pH 9 водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (1000 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/аммиак в метаноле (7 н.) от 20/1 до 10/1) с получением 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (6,5 г, 30,8

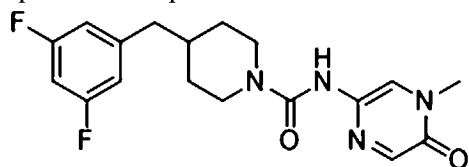
ммоль, 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 212,2  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксамид



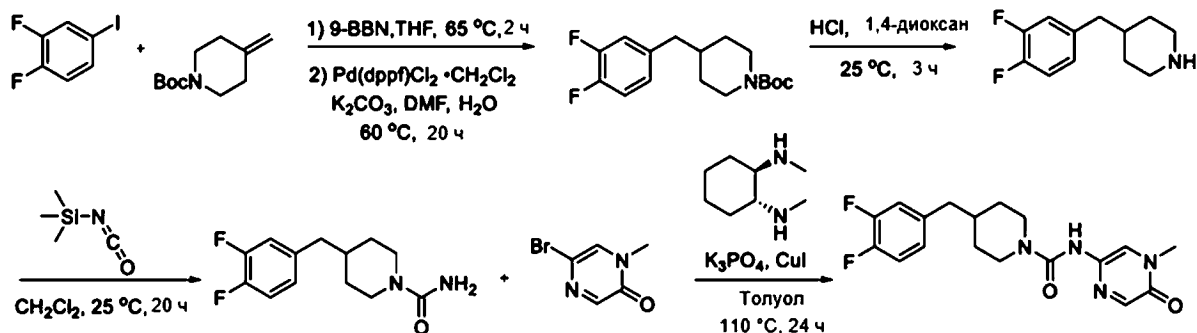
К раствору 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (2,11 г, 10 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли триметилсилилизотиоцианат (2,31 г, 20 ммоль) при 25 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/аммиак в метаноле (7 н.) = 20/1) с получением 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (2 г, 7,87 ммоль, 79%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 255,1  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

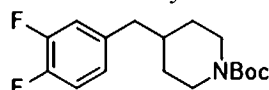


К раствору 4-(3,5-дифторбензил) пиперидин-1-карбоксамид (127 мг, 0,5 ммоль), 5-бром-1-метилпиразин-2(*1H*)-она (95 мг, 0,5 ммоль), (1*R*,2*R*)-*N*1,*N*2-диметилциклогексан-1,2-диамина (15 мг, 0,1 ммоль) и фосфата калия (212 мг, 1,0 ммоль) в толуоле (15 мл) при 25 °С добавляли йодид меди (I) (5 мг, 0,025 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 110 °С в течение 24 ч в запаянной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С, добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.) Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (8,8 мг, 0,02ммоль, 5%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,66 (с, 1H), 7,85-7,91 (м, 2H), 7,01-7,07 (м, 1H), 6,94-6,96 (м, 2H), 4,86 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,71 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,56 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,73-1,80 (м, 1H), 1,54 (д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 1,02-1,12 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 22** Получение 4-(3,4-дифторбензил)-*N*-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 132)

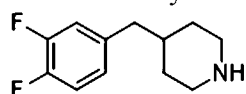


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



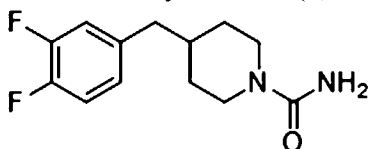
К раствору 9-борабицикло [3.3.1] нонана в тетрагидрофуране (78 мл, 39 ммоль, 0,5 *M*) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилат (7,68 г, 39 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1,2-дифтор-4-иодбензола (7,2 г, 30 ммоль), карбоната калия (5,4 г, 39 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (2,45 г, 1,5 ммоль) в *N, N*--диметилформамиде/воде (40 мл/4 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (800 мл) и промывали рассолом (500 мл х 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил-4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (5,68 г, 18,2 ммоль, 61%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 256,1 [*M*-56+*H*]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение 4-(3,4-дифторбензил)пиперидина



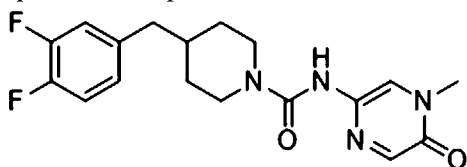
Раствор *трет*-бутил 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (5,68 г, 18,2 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром. Полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (30 мл × 2). Белое твердое вещество подщелачивали до pH 9 раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (150 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное желтое масло использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (3,18 г, 15,1 ммоль, 83%). ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 212,3 [*M*+*H*]<sup>+</sup>.

Этап 3: Получение 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксамида



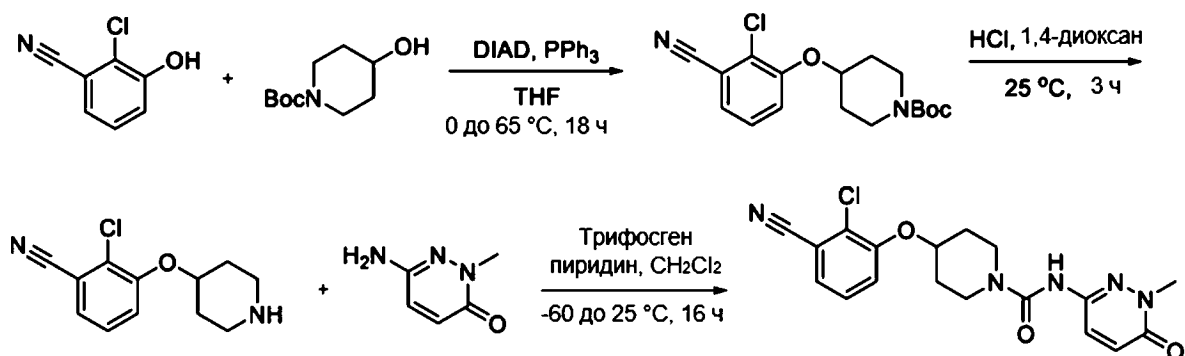
К раствору 4-(3,4-дифторбензил)пиперидина (1,06 г, 5,0 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 25°C добавляли триметилсилилизоцианат (1,15 г, 10,0 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч, затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/аммиак в метаноле (7 н.) = 20/1) с получением 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксамида (1,03 г, 4,05 ммоль, 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 255,1  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(3,4-дифторбензил)-*N*-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамида

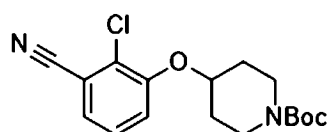


К раствору 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксамида (254 мг, 1,0 ммоль), 5-бром-1-метилпиразин-2(*1H*)-она (284 мг, 1,5 ммоль), (1*R*,2*R*)-*N*1,*N*2-диметилциклогексан-1,2-диамина (57 мг, 0,4 ммоль) и фосфата калия (425 мг, 2,0 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли йодид меди (I) (19 мг, 0,1 ммоль) при 25 °C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 24 ч в запаянной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C, разбавляли водой (20 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3,4-дифторбензил)-*N*-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (59,2 мг, 0,16 ммоль, 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (с, 1H), 7,85-7,91 (м, 2H), 7,25-7,37 (м, 2H), 7,01-7,04 (м, 1H), 4,08 (д, *J*=13,6 Гц, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,70 (т, *J*=11,6 Гц, 2H), 2,50-2,53 (м, 2H), 1,69-1,75 (м, 1H), 1,52-1,55 (м, 2H), 1,01-1,11 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 23** Получение 4-(2-хлоро-3-цианофенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 87)

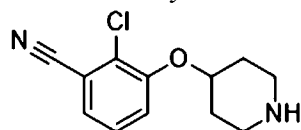


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2-хлоро-3-цианофенокси)пиперидин-1-карбоксилата



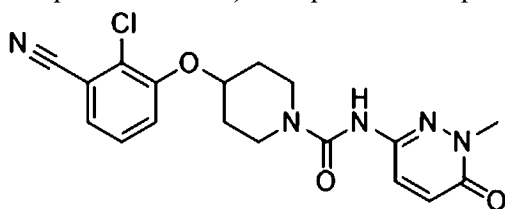
К раствору 2-хлоро-3-гидроксibenзонитрила (2,53 г, 16,5 ммоль), *трет*-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,02 г, 15 ммоль) и трифенилфосфина (4,72 г, 18 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0 °C добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,02 г, 18 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с петролевым эфиром (100 мл), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа, затем фильтровали и промывали петролевым эфиром. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролевым эфиром/этилацетат=от 6/1 до 3/1) с получением *трет*-бутил-4-(2-хлор-3-цианофенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,34 г, 6,92 ммоль, 46%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 281,1  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 2-хлор-3-(пиперидин-4-илокси)бензонитрила



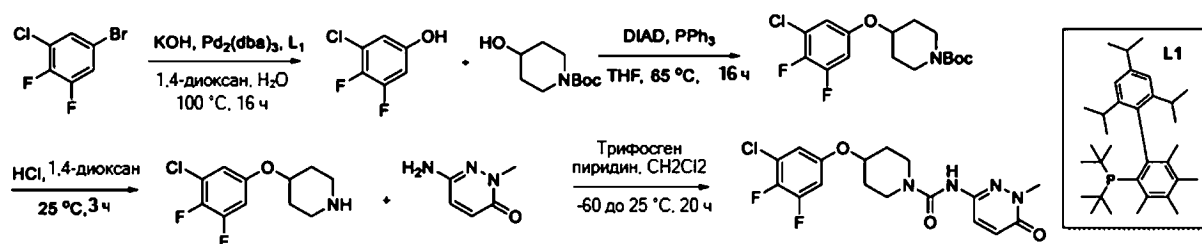
Раствор *трет*-бутил-4-(2-хлор-3-цианофенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,33 г, 6,92 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (50 мл) перемешивали в течение 3 ч при 25 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали диэтиловым эфиром, затем твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром. Белое твердое вещество (1,66 г) подщелачивали до pH 9 раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное белое твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,3 г, 5,5 ммоль, 80%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 237,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(2-хлоро-3-цианофенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид

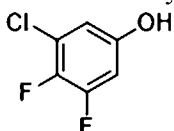


К раствору трифосгена (119 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 2-хлор-3-(пиперидин-4-илокси)бензонитрила (218 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм  $\times$  250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(2-хлоро-3-цианофенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (34,1 мг, 0,09 ммоль, 11%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,37 (с, 1H), 7,64-7,67 (м, 2H), 7,49-7,57 (м, 2H), 6,89 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,83-4,85 (м, 1H), 3,66-3,71 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,36-3,44 (м, 2H), 1,93-1,95 (м, 2H), 1,63-1,70 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 388,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 24** Получение 4-(3-хлоро-4,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 89)



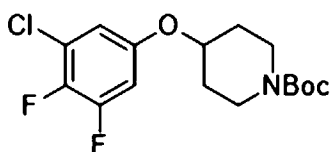
Этап 1: Получение 3-хлоро-4,5-дифторфенола



К раствору 5-бromo-1-хлоро-2,3-дифторбензола (2,96 г, 13,0 ммоль) и гидроксида калия (2,60 г, 46,4 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (20 мл) добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (120 мг, 0,13 ммоль) и ди-*трет*-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетрамethyl-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (125 мг, 0,26 ммоль) в

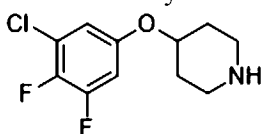
атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере аргона в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и подкисляли до pH 5 с помощью 1 *n* раствора соляной кислоты. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=80/1) с получением 3-хлор-4,5-дифторфенола в виде желтого масла (1,8 г, 10,9 ммоль, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 10,29 (с, 1H), 6,77-6,81 (м, 1H), 6,73-6,76 (м, 1H).

Этап 2: Получение *трет*-бутил 4-(3-хлоро-4,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 3-хлор-4,5-дифторфенола (1,5 г, 9,1 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,67 г, 8,3 ммоль) и трифенилфосфина (2,6 г, 9,96 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,01 г, 9,96 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растворяли в петролейном эфире (150 мл) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь фильтровали, промывали петролейным эфиром и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 10/1), получая *трет*-бутил 4-(3-хлор-4,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,95 г, 5,61 ммоль, 67%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 292,0 [M-56+H]<sup>+</sup>.

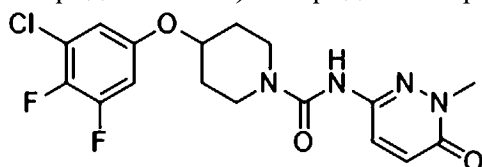
Этап 3: Получение 4-(3-хлоро-4,5-дифторфенокси)пиперидина



Раствор *трет*-бутил 4-(3-хлоро-4,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,37 г, 6,8 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (50 мл, 4 М) перемешивали в течение 3 часов при 25 °С в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром, твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром. Желтое твердое вещество подщелачивали до pH 9 раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное желтое масло использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,5 г, 6,07 ммоль, 89%). ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 248,1 [M+H]<sup>+</sup>.

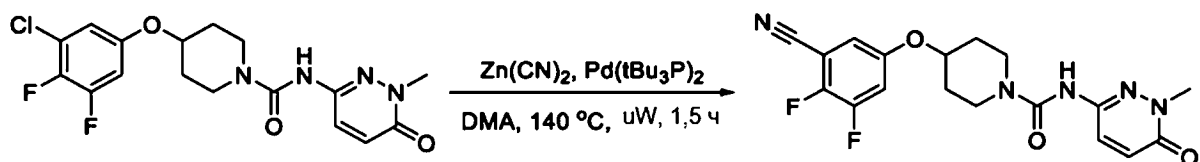
Этап 4: Получение 4-(3-хлоро-4,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-

дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

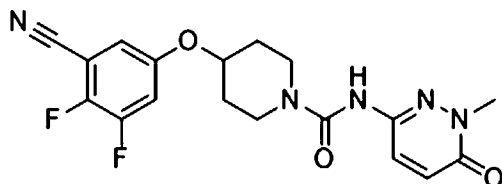


К раствору трифосгена (469 мг, 1,58 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (395 мг, 3,16 ммоль) и пиридина (999 мг, 12,6 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем раствор 4-(3-хлор-4,5-дифторфенокси)пиперидина (743 мг, 3,0 ммоль) и пиридина (999 мг, 12,6 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли при  $-60^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут. Полученную смесь нагревали, затем перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 6 часов. Реакцию гасили водой (50 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм  $\times$  250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-хлор-4,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (280 мг, 0,70 ммоль, 23%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,19-7,25 (м, 1H), 7,12-7,15 (м, 1H), 6,89 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,62-4,66 (м, 1H), 3,76-3,81 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,23-3,30 (м, 2H), 1,92-1,95 (м, 2H), 1,51-1,59 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 399,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 25** Получение 4-(3-циано-4,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 90)



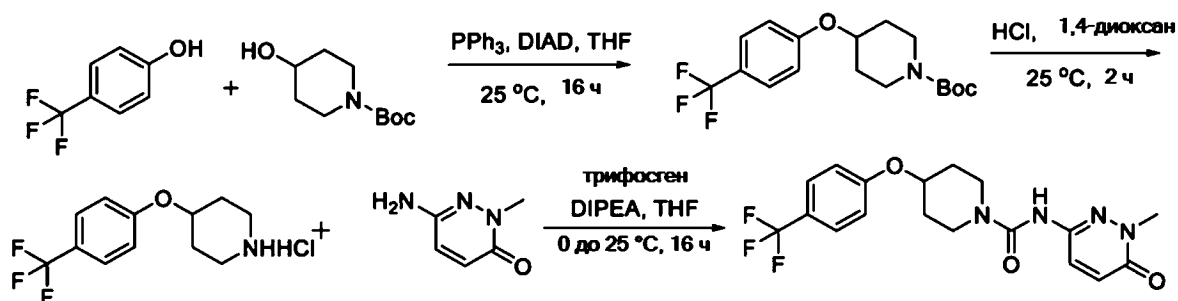
Этап 1: Получение 4-(3-циано-4,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



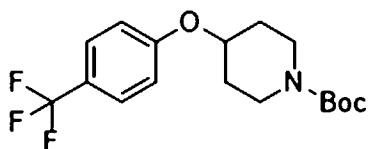
К раствору 4-(3-хлор-4,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (150 мг, 0,38 ммоль) и цианида цинка (89 мг, 0,76 ммоль) в *N,N*-диметиланилине (5 мл) добавляли бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий(0) (21 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $140^{\circ}\text{C}$  в течение 100 мин при микроволновом облучении. Смесь разбавляли водой (20

мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-циано-4,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (18,1 мг, 0,05 ммоль, 12%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (с, 1H), 7,60-7,65 (м, 2H), 7,49-7,51 (м, 1H), 6,89 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,66-4,70 (м, 1H), 3,79-3,84 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,22-3,31 (м, 2H), 1,95-1,97 (м, 2H), 1,51-1,59 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 390,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 26 Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 76)**

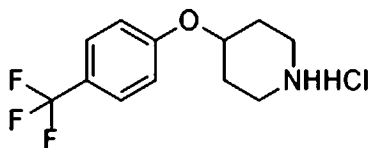


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 4-(трифторметил) фенола (1,0 г, 6,17 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,24 г, 6,17 ммоль) и трифенилфосфина (1,94 г, 7,41 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,49 г, 7,41 ммоль) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-(4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 5,54 ммоль, 90%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 290,1  $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ .

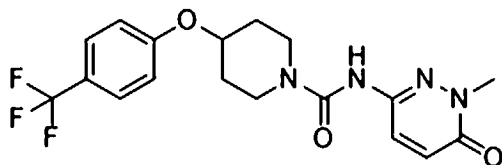
Этап 2: Получение 4-(4-(трифторметил)фенокси)пиперидин гидрохлорида



Раствор *трет*-бутил 4-(4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,64 ммоль) и 4М соляной кислоты в 1,4-диоксане (6,0 мл, 24 ммоль) перемешивали при 20

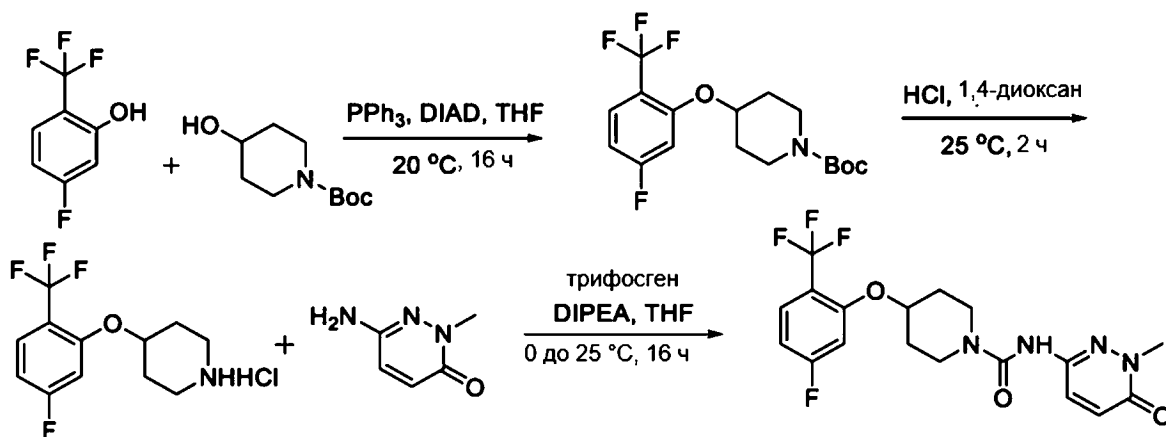
°C в течение 2 часов. Раствор концентрировали с получением гидрохлорида 4-(4-(трифторметил)фенокси)пиперидина (800 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 246,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксамида

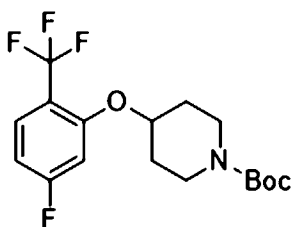


К раствору трифосгена (176 мг, 0,600 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °C добавляли 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-он (150 мг, 1,20 ммоль) и диизопропилэтиламин (310 мг, 2,40 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем был добавлен раствор 4-(2-хлор-5-фторфенокси)пиперидин гидрохлорида (337 мг, 1,20 ммоль) и диизопропилэтиламина (310 мг, 2,40 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(5-фторо-2-(трифторметил)фенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (134,9 мг, 0,341 ммоль, 28%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,35 (с, 1H), 7,66-7,63 (м, 3H), 7,18 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,89 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,76-4,72 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,33-3,27 (м, 2H), 2,00-1,96 (м, 2H), 1,64-1,57 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 397,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 27** Получение 4-(2-хлоро-5-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 86)

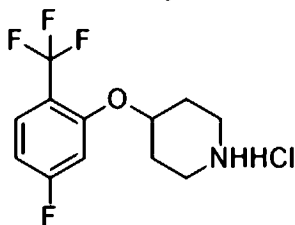


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(5-фторо-2-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



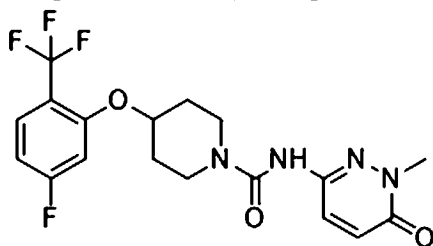
К раствору 5-фторо-2-(трифторметил)фенола (1,0 г, 5,55 ммоль), *трет*-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,12 г, 5,55 ммоль) и трифенилфосфина (1,75 г, 6,66 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 20 °С добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,34 г, 6,66 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-(5-фтор-2-(трифторметил)феноксипиперидин-1-карбоксилата (1,45 г, 3,99 ммоль, 72%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 274,1  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(5-фторо-2-(трифторметил)феноксипиперидин гидрохлорида



Раствор *трет*-бутил 4-(5-фторо-2-(трифторметил)феноксипиперидин-1-карбоксилата (1,45 г, 3,99 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (6,0 мл, 24 ммоль) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Раствор концентрировали в вакууме, получая гидрохлорид 4-(5-фтор-2-(трифторметил)феноксипиперидина (780 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 264,1  $[M+H]^+$ .

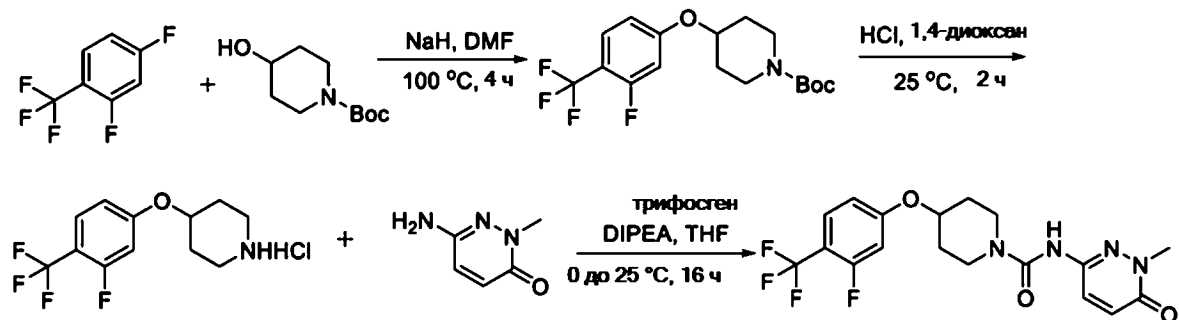
Этап 3: Получение 4-(5-фторо-2-(трифторметил)феноксипиперидин-1-карбоксамида *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)



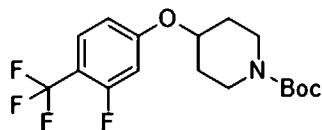
К раствору трифосгена (176 мг, 0,600 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °С добавляли 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-он (150 мг, 1,20 ммоль) и диизопропилэтиламин (310 мг, 2,40 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем был добавлен раствор гидрохлорида 4-(2-хлор-5-фторфеноксипиперидина (359 мг, 1,20 ммоль) и диизопропилэтиламина (310 мг, 2,40 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный образец

растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(5-фторо-2-(трифторметил)фенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (151,8 мг, 0,367 ммоль, 37%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (с, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,35 (д,  $J=11,2$  Гц, 1H), 6,95-6,87 (м, 2H), 4,89 (м, 1H), 3,61-3,53 (м, 5H), 3,49-3,43 (м, 2H), 1,96-1,91 (м, 2H), 1,68-1,63 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 415,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 28 Получение 4-(3-фторо-4-(трифторметил)фенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 88)**

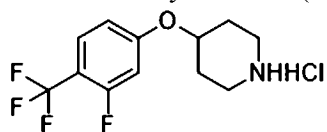


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3-фторо-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору *трет*-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,1 г, 9,94 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (50 мл) при 20 °С добавляли гидрид натрия (440 мг, 10,9 ммоль, 60% в минеральном масле). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, а затем добавляли раствор 2,4-дифтор-1-(трифторметил) бензола (1,99 г, 10,9 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 4 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1), получая *трет*-бутил 4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (2,4 г, 7,79 ммоль, 79%) в виде мутного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 308,1  $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ .

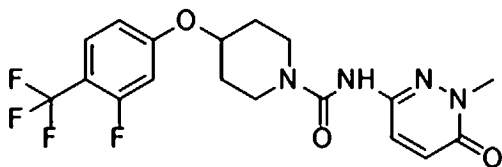
Этап 2: Получение 4-(3-фторо-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин гидрохлорида



Раствор *трет*-бутил-4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,4 г, 6,61 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (10,0 мл, 40 ммоль, 4 М) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов, затем раствор концентрировали при

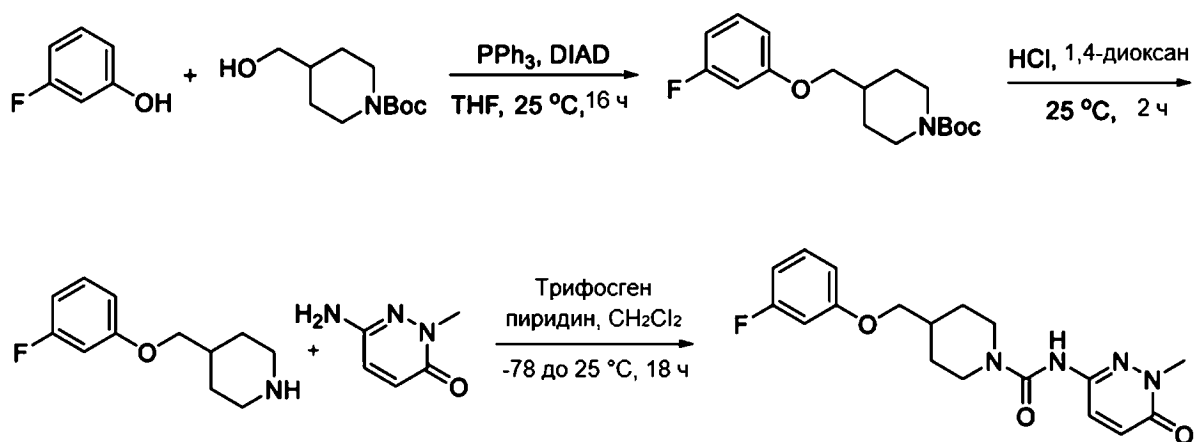
пониженном давлении с получением гидрохлорида 4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенокси)пиперидина (1,4 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 264,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3-фторо-4-(трифторметил)фенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

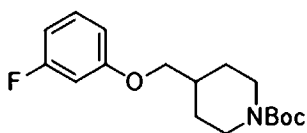


К раствору трифосгена (147 мг, 0,502 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (125 мг, 1,00 ммоль) и диизопропилэтиламина (260 мг, 2,01 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем добавляли раствор гидрохлорида 4-(3-фтор-4-(трифторметил)фенокси)пиперидина (300 мг, 1,00 ммоль) и диизопропилэтиламина (260 мг, 1,00 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве метанола и очищали хиральной ВЭЖХ (SFC-80, Ad 20×250 мм, колонка 10 мкМ: CO<sub>2</sub>/0,2% аммиак в метаноле, 75/25) с получением 4-(3-фторо-4-(трифторметил)фенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (153,5 мг, 0,371 ммоль, 37%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 (с, 1H), 7,65 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,42-7,39 (м, 1H), 6,89 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,83-4,81 (м, 1H), 3,63-3,56 (м, 5H), 3,47-3,41 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 415,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 29** Получение 4-((3-фторфенокси)метил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 101)

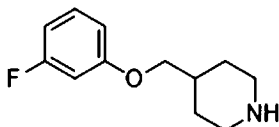


Этап 1. Получение *трет*-бутил-4-((3-фторфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата.



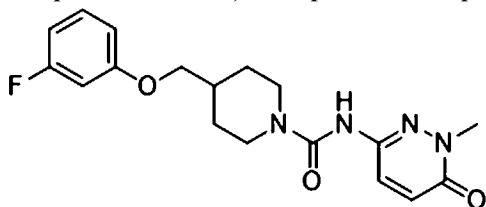
Смесь трифенилфосфина (5,61 г, 21,4 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (4,33 г, 21,4 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) перемешивали при 25 °С в течение 10 минут, затем добавляли *трет*-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (3,84 г, 17,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 минут и добавляли 3-фторфенол (2,0 г, 17,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 часов. Смесь концентрировали в вакууме, затем растирали в петролейном эфире (200 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=15/1) с получением *трет*-бутил-4-((3-фторфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (2,54 г, 8,22 ммоль, 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 332,1  $[M+Na]^+$ .

Этап 2: Получение 4-((3-фторфенокси)метил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил 4-((3-фторфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (2,54 г, 8,22 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (50 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали, и полученное белое твердое вещество промывали петролейным эфиром (30 мл × 2). Твердое вещество растворяли в водном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (250 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-((3-фторфенокси)метил)пиперидина (1,3 г, 6,22 ммоль, 74%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 210,1  $[M+H]^+$ . Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

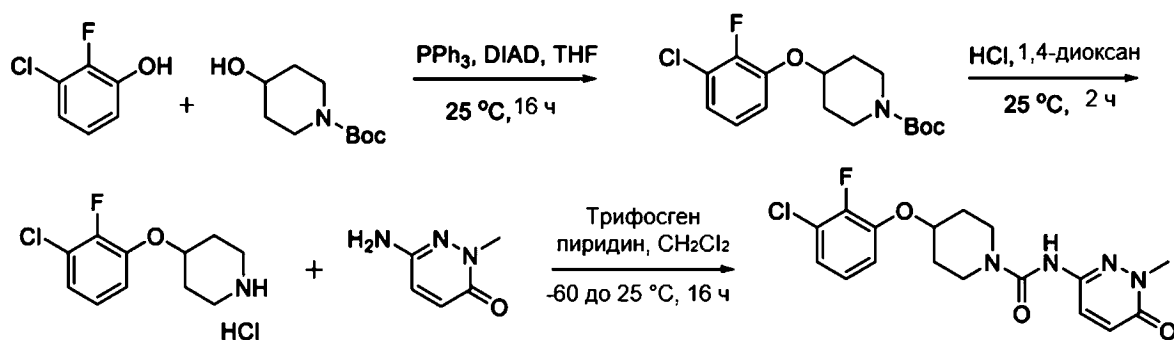
Этап 3: Получение 4-((3-фторфенокси)метил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



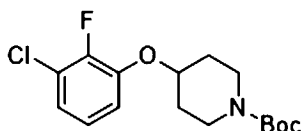
К раствору трифосгена (0,238 г, 0,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78 °С добавляли раствор 6-гидрокси-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (0,2 г, 1,6 ммоль) и пиридина (0,506 г, 6,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 ч, затем раствор 4-((2-фторфенокси)метил)пиперидина (0,34 г, 1,6 ммоль) и пиридина (0,506 г, 6,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли при -78 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (30

мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*--диметилформаида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 4-((3-фторфенокси)метил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксаида (0,023 г, 0,06 ммоль, 4%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,26 (с, 1H), 7,62 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 7,30 (к, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,87 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,85-6,70 (м, 3H), 4,13 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,87 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,82 (т, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,97 (с, 1H), 1,76 (д, *J*=11,3 Гц, 2H), 1,22 (дт, *J*=20,7, 10,5 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 361,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 30 Получение 4-(3-хлор-2-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксаида (Соединение 77)**

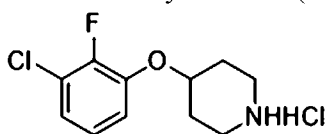


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 3-хлор-2-фторфенола (1,0 г, 6,85 ммоль), *трет*-бутил-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (1,38 г, 6,85 ммоль) и трифенилфосфина (2,15 г, 8,22 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 25 °C добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,65 г, 8,22 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-(3-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,28 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 274,0 [M-56+H]<sup>+</sup>.

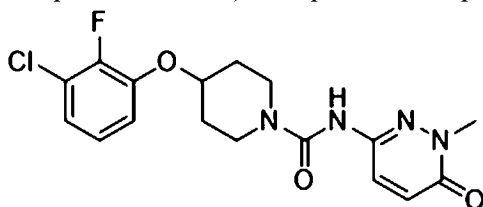
Этап 2: Получение 4-(3-хлор-2-фторфенокси)пиперидин гидрохлорида



Раствор *трет*-бутил 4-(3-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,28 г,

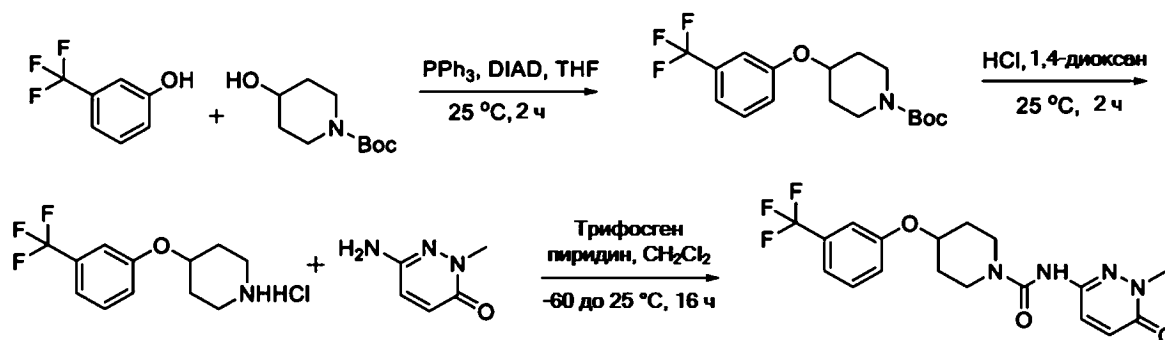
3,89 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (6,0 мл, 24,0 ммоль, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая гидрохлорид 4-(3-хлор-2-фторфенокси)пиперидина (870 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 230,2  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3-хлоро-2-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

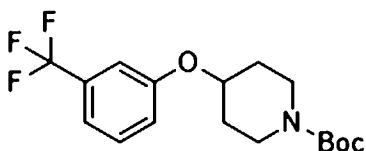


К раствору трифосгена (166 мг, 0,566 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (142 мг, 1,13 ммоль) и диизопропилэтиламина (293 мг, 2,26 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем был добавлен раствор 4-(2-хлор-4-фторфенокси)пиперидин гидрохлорида (300 мг, 1,13 ммоль) и диизопропилэтиламина (293 мг, 2,26 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, прежде чем ее концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-хлоро-2-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (208 мг, 0,547 ммоль, 48%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,89 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 3,79-3,76 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,32-3,26 (м, 2H), 1,97-1,94 (м, 2H), 1,65-1,57 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 380,9  $[M+H]^+$ .

**Пример 31** Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 74)

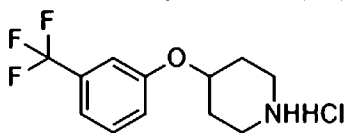


Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-(3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



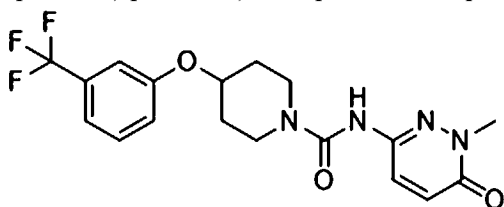
К раствору 3-(трифторметил)фенола (1,0 г, 6,17 ммоль), *трет*-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,24 г, 6,17 ммоль) и трифенилфосфина (1,94 г, 7,41 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,49 г, 7,41 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-(3-(трифторметил) феноксипиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (1,73 г, неочищенный); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 263,0  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3-(трифторметил)феноксипиперидин гидрохлорида



Раствор *трет*-бутил 4-(3-(трифторметил)феноксипиперидин-1-карбоксилата (1,73 г, 5,01 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (6,0 мл, 24,0 ммоль, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая гидрохлорид 4-(3-(трифторметил)феноксипиперидина (900 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 246,1  $[M+H]^+$ .

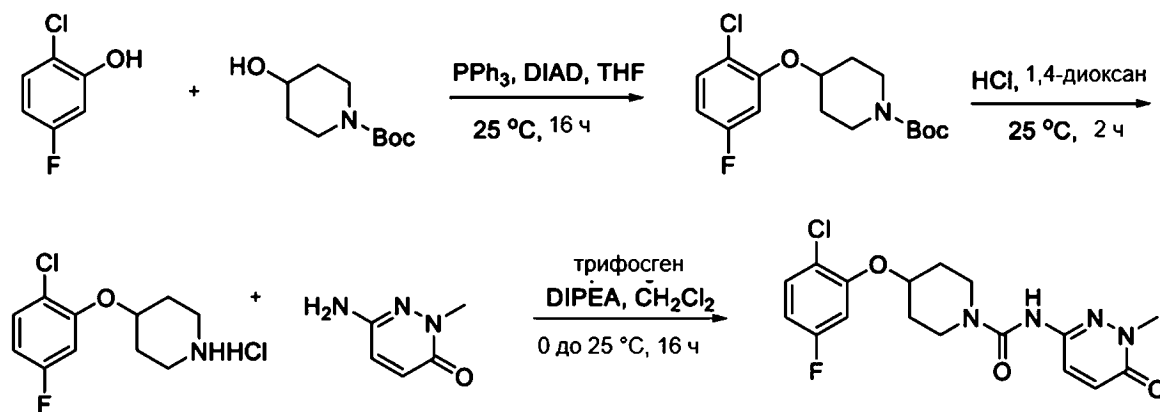
Этап 3: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(3-(трифторметил)феноксипиперидин-1-карбоксамид



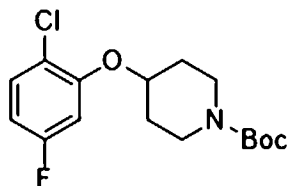
К раствору трифосгена (166 мг, 0,566 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (142 мг, 1,13 ммоль) и диизопропилэтиламина (293 мг, 2,26 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем был добавлен раствор гидрохлорида 4-(3-(трифторметил)феноксипиперидина (318 мг, 1,13 ммоль) и диизопропилэтиламина (293 мг, 2,26 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(3-(трифторметил)феноксипиперидин-1-карбоксамид (135,0 мг, 0,341 ммоль, 30%) в виде

белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,53 (т,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,30 (т,  $J=10,0$  Гц, 3H), 6,89 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,76-4,74 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,32-3,27 (м, 2H), 1,98-1,94 (м, 2H), 1,62-1,56 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 397,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 32** Получение 4-(2-хлор-5-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 82)

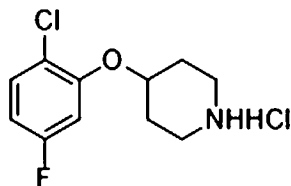


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2-хлор-5-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 2-хлор-5-фторфенола (2,0 г, 13,70 ммоль), *трет*-бутил-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (2,76 г, 13,70 ммоль), трифенилфосфина (4,31 г, 16,44 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,32 г, 16,44 ммоль) при 20 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток дополнительно очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-(2-хлор-5-фторфенокси) пиперидин-1-карбоксилат в виде непрозрачного масла (4,0 г, сырое); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 274,1  $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ .

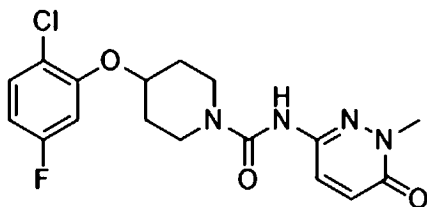
Этап 2: Получение 4-(2-хлор-5-фторфенокси)пиперидин гидрохлорида



Раствор *трет*-бутил 4-(2-хлор-5-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 12,15 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (9,1 мл, 36,5 ммоль, 4 н.) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Раствор концентрировали с получением гидрохлорида 4-(2-хлор-5-

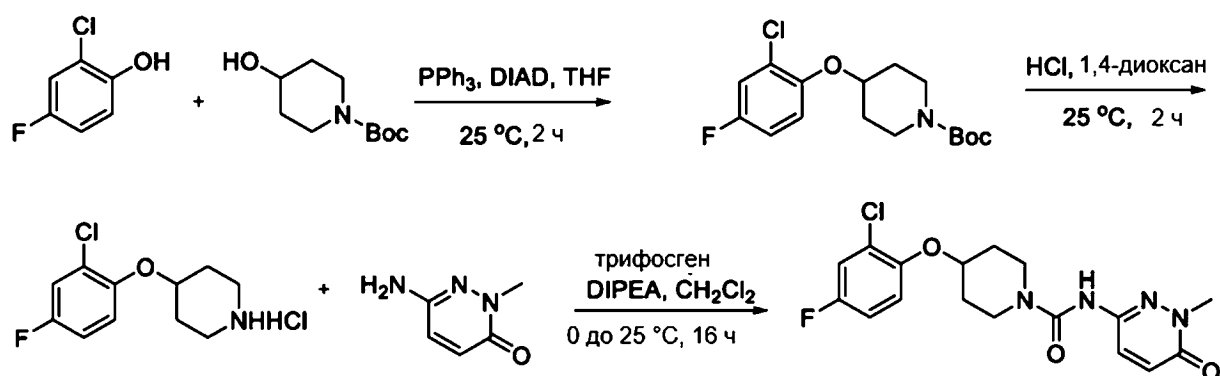
фторфенокси)пиперидина (3,0 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 230,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(2-хлоро-5-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

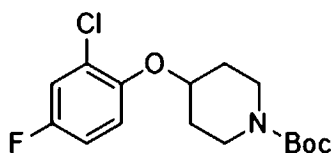


К раствору трифосгена (111 мг, 0,378 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (94 мг, 0,755 ммоль) и диизопропилэтиламина (195 мг, 1,51 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и был добавлен раствор 4-(2-хлор-5-фторфенокси)пиперидина гидрохлорида (200 мг, 0,755 ммоль) и диизопропилэтиламина (195 мг, 1,510 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм х 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(2-хлор-5-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (69,9 мг, 24%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,47 (к,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,26 (к,  $J=4,6$  Гц, 1H), 6,89-6,81 (м, 2H), 4,79-4,75 (м, 1H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,43-3,37 (м, 2H), 1,96-1,91 (м, 2H), 1,67-1,60 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 380,9  $[M+H]^+$ .

**Пример 33** Получение 4-(2-хлоро-4-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 83)

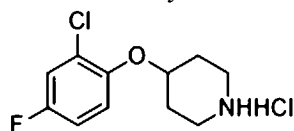


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2-хлоро-4-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



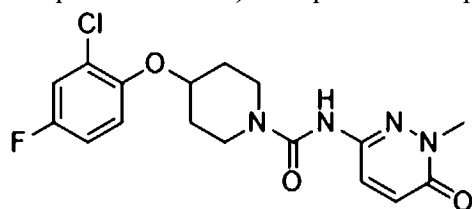
К раствору 2-хлор-4-фторфенола (2,0 г, 13,7 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,76 г, 13,7 ммоль) и трифенилфосфина (4,31 г, 16,4 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 25 °С добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,32 г, 16,4 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток дополнительно очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-(2-хлор-4-фторфеноксипиперидин-1-карбоксилата в виде непрозрачного масла (4,3 г, неочищенный). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 274,1  $[M+56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(2-хлор-4-фторфеноксипиперидин гидрохлорида



Раствор *трет*-бутил-4-(2-хлор-4-фторфеноксипиперидин-1-карбоксилата (4,3 г, 13,1 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (9,8 мл, 39,2 ммоль, 4 н.) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Раствор концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида 4-(2-хлор-4-фторфеноксипиперидина (3,1 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 230,1  $[M+H]^+$ .

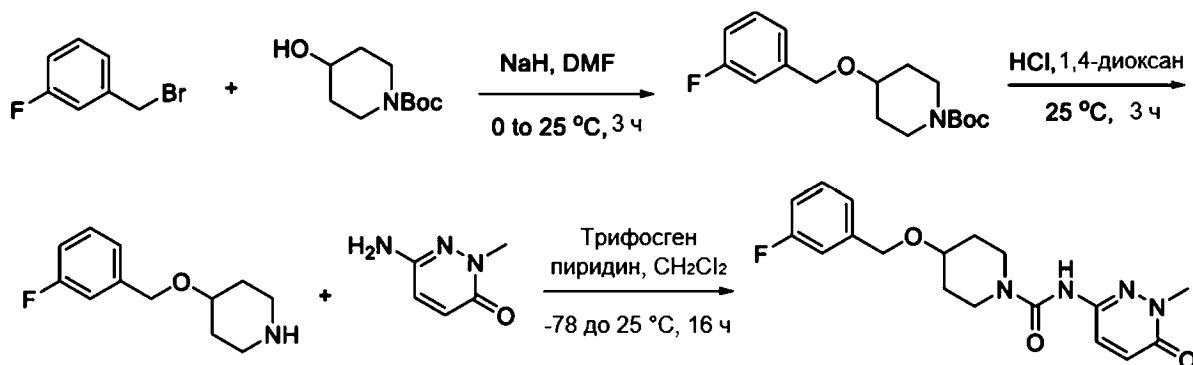
Этап 3: Получение 4-(2-хлор-4-фторфеноксипиперидин-1-карбоксамида



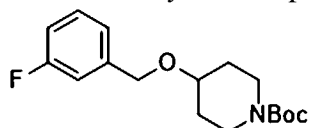
К раствору трифосгена (183 мг, 0,622 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (156 мг, 1,245 ммоль) и диизопропилэтиламина (322 мг, 2,49 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и был добавлен раствор 4-(2-хлор-4-фторфеноксипиперидина гидрохлорида (330 мг, 1,25 ммоль) и диизопропилэтиламина (322 мг, 2,49 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(2-хлор-4-фторфеноксипиперидин-1-карбоксамида (190,8 мг, 0,501 ммоль, 40%).

в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,45 (к,  $J=3,8$  Гц, 1H), 7,30 (к,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 6,88 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,67-4,64 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,41-3,35 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 2H), 1,67-1,60 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 380,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 34. 4-(3-фторбензилокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 96)**

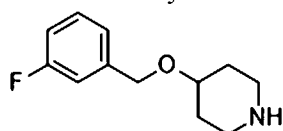


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3-фторбензилокси)пиперидин-1-карбоксилата



К суспензии гидроксида натрия (800 мг, 20 ммоль, 60% в минеральном масле) в сухом *N, N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,01 г, 10 ммоль) в сухом *N, N*-диметилформамиде (10 мл) при 0 °C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 минут, затем добавляли раствор 1-(бромметил)-3-фторбензола (2,0 г, 10 ммоль) в сухом *N, N*-диметилформамиде (10 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. Смесь выливали в воду (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, петролейный эфир/этилацетат=15/1) с получением *трет*-бутил-4-(3-фторбензилокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,3 г, 6,9 ммоль, 74%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 332,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

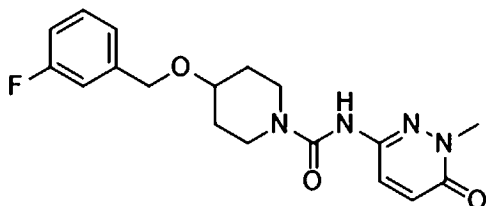
Этап 2: Получение 4-(3-фторбензилокси)пиперидина



Раствор *трет*-бутил 4-(3-фторбензилокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,3 г, 1,61 ммоль) и 4 М соляной кислоты в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл), затем доводили до pH 9 водным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(2-

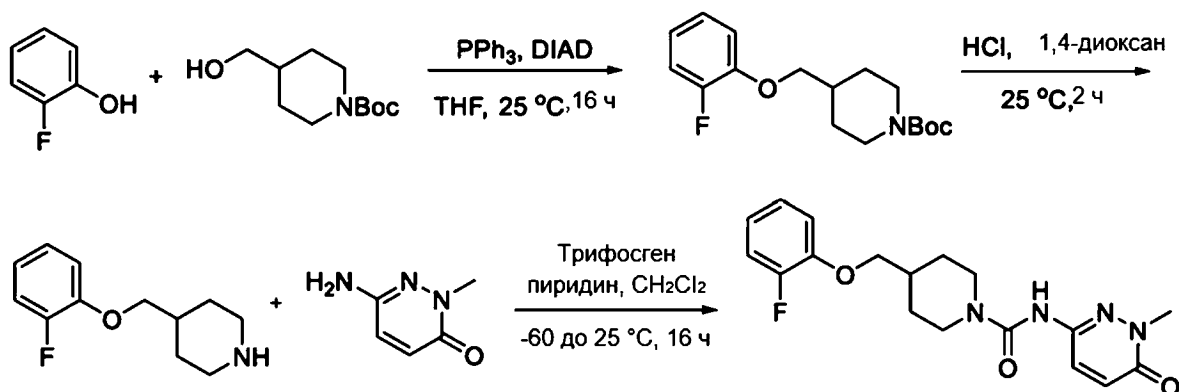
фторбензилокси)пиперидина (1,3 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 210,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3-фторбензилокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

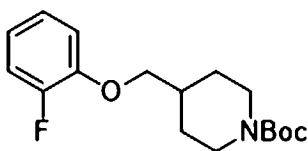


К раствору трифосгена (150 мг, 0,5 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли смесь 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (125 мг, 1 ммоль) и пиридина (316 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 4-(3-фторбензилокси)пиперидина (209 мг, 1 ммоль) в пиридине (316 мг, 4 ммоль). Смесь перемешивали при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Смесь гасили водным хлоридом аммония и экстрагировали дихлорметаном (20 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм  $\times$  250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-фторбензилокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (83,8 мг, 0,232 ммоль, 23%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,28 (с, 1H), 7,62 (д,  $J=10$  Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 3H), 6,87 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,78-3,72 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,18-3,12 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 2H), 1,51-1,42 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 361,2  $[M+H]^+$ .

**Пример 35** Получение 4-((2-фторфенокси)метил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 99)

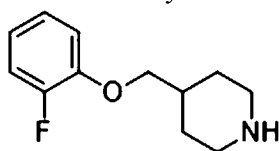


Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-((2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата



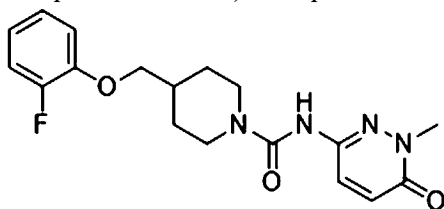
Смесь трифенилфосфина (5,61 г, 21,4 ммоль), диизопропилазодикарбоксилата (4,33 г, 21,4 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) перемешивали при 25 °С в течение 10 минут, затем добавляли *трет*-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (3,84 г, 17,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 минут, затем добавляли 2-фторфенол (2 г, 17,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали, затем растирали в петролейном эфире (200 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали для удаления твердого осадка и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=15/1) с получением *трет*-бутил-4-((2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,95 г, 6,31 ммоль, 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 332,1  $[M+Na]^+$ .

Этап 2: Получение 4-((2-фторфенокси)метил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил-4-((2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,95 г, 6,31 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (50 мл, 4 н.) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и промывали петролейным эфиром (30 мл  $\times$  2). Белое твердое вещество растворяли в водном растворе бикарбоната натрия с pH 8 и экстрагировали дихлорметаном (250 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-((2-фторфенокси)метил)пиперидина (1,18 г, 5,62 ммоль, 89%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 210,1  $[M+H]^+$ .

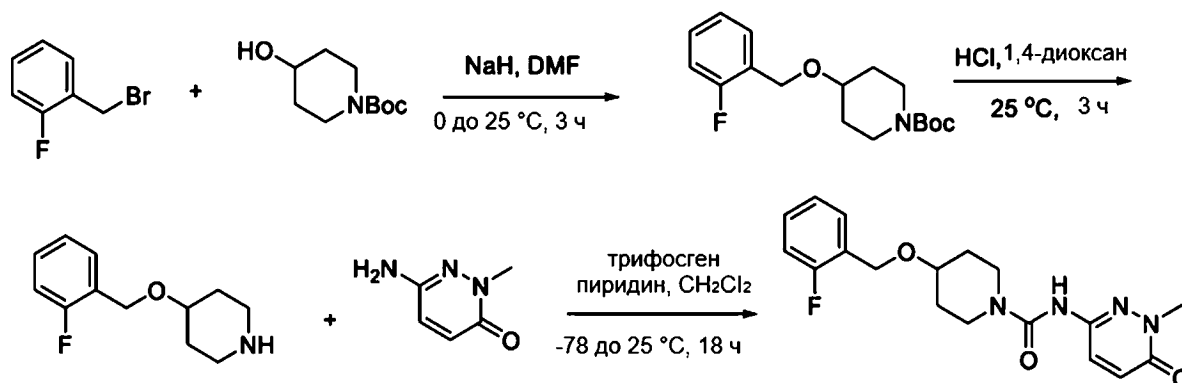
Этап 3: Получение 4-((2-фторфенокси)метил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



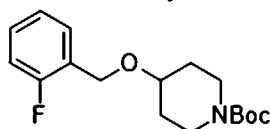
К раствору трифосгена (0,238 г, 0,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -60 °С добавляли раствор 6-гидрокси-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (0,2 г, 1,6 ммоль) и пиридина (0,506 г, 6,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 0,5 ч, затем раствор 4-((2-фторфенокси)метил)пиперидина (0,34 г, 1,6 ммоль) и пиридина (0,506 г, 6,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли при -60 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (30

мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 4-((2-фторфенокси)метил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (0,012 г, 0,03 ммоль, 2%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,26 (с, 1H), 7,62 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J*=15,5, 8,1 Гц, 1H), 6,87 (д, *J*=9,8 Гц, 1H), 6,84-6,71 (м, 3H), 4,12 (д, *J*=12,9 Гц, 2H), 3,87 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,81 (т, *J*=12,0 Гц, 2H), 1,97 (с, 1H), 1,76 (д, *J*=11,0 Гц, 2H), 1,21 (дд, *J*=20,7, 12,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 361,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 36. 4-(2-фторбензилокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 97)**

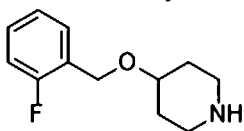


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2-фторбензилокси)пиперидин-1-карбоксилата



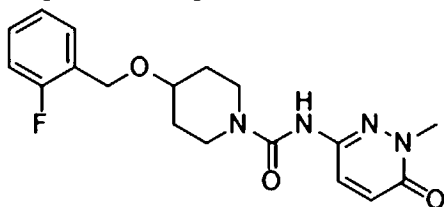
К суспензии гидрида натрия (800 мг, 20 ммоль, 60% в минеральном масле) в сухом *N, N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли раствор *трет*-бутил-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (2,01 г, 10 ммоль) в сухом *N, N*-диметилформамиде (10 мл) при 0 °C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 минут, затем добавляли раствор 1-(бромметил)-2-фторбензола (2,0 г, 10 ммоль) в сухом *N, N*-диметилформамиде (10 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. Реакционный раствор выливали в воду (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=15/1) с получением *трет*-бутил 4-(2-фторбензилокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 8,41 ммоль, 84%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) *m/z* 332,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

## Этап 2: Получение 4-(2-фторбензилокси)пиперидина



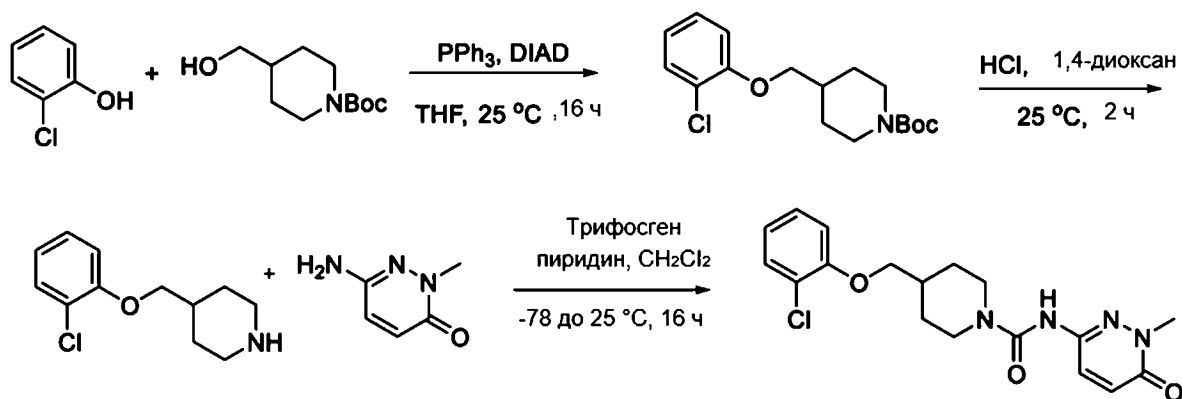
Раствор *трет*-бутил 4-(2-фторбензилокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,3 г, 1,61 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (30 мл, 4М) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл), а затем смесь доводили до pH 9 водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(2-фторбензилокси)пиперидина (1,3 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 210,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(2-фторбензилокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

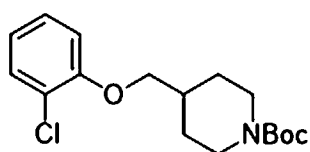


К раствору трифосгена (30 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при -78 °C добавляли смесь 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (25 мг, 0,2 ммоль) и пиридина (63 мг, 0,8 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем добавляли смесь 4-(2-фторбензилокси)пиперидина (38 мг, 0,2 ммоль) в пиридине (63 мг, 0,8 ммоль). Смесь нагревали до 25 °C. Через 18 ч смесь гасили водным хлоридом аммония и затем экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органический слой концентрировали с получением неочищенного остатка, который растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, колонка 21 мм x 250 мм; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 4-(2-фторбензилокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (62,7 мг, 0,174 ммоль, 87%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=10$  Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,86 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,76-3,72 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,19-3,12 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 2H), 1,50-1,42 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 361,2  $[M+H]^+$ .

**Пример 37** Получение 4-((2-хлорфенокси)метил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 98)

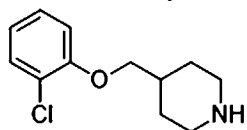


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-((2-хлорфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата



Смесь трифенилфосфина (4,87 г, 18,6 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (3,76 г, 18,6 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) перемешивали при 25 °С в течение 10 минут, затем добавляли *трет*-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (3,33 г, 15,5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 минут, затем добавляли 2-хлорфенол (2 г, 15,5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=15/1), а затем растирали с петролейным эфиром (200 мл), получая *трет*-бутил-4-((2-хлорфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (1,92 г, 5,89 ммоль, 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 348,1  $[M+Na]^+$ .

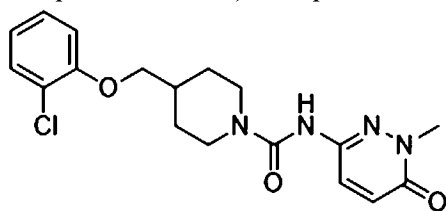
Этап 2: Получение 4-((2-хлорфенокси)метил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил 4-((2-хлорфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,92 г, 5,89 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (50 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали, и белое твердое вещество затем промывали петролейным эфиром (30 мл  $\times$  2). Твердое вещество суспендировали в водном растворе бикарбоната натрия (рН 8), и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (250 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-((2-хлорфенокси)метил)пиперидина (1,25 г, 5,54 ммоль, 94%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 226,2  $[M+H]^+$ .

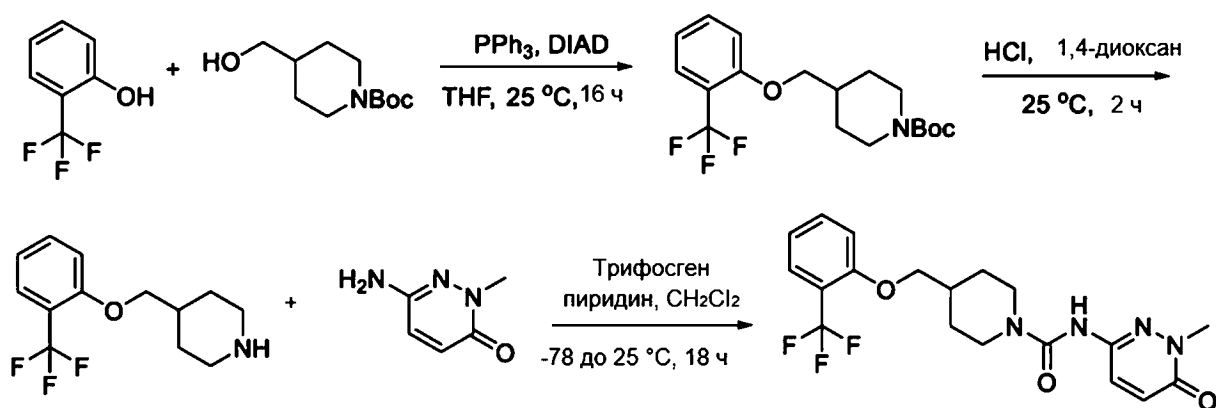
Этап 3: Получение 4-((2-хлорфенокси)метил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-

дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

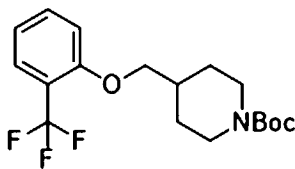


К раствору трифосгена (0,238 г, 0,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор 6-гидрокси-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (0,2 г, 1,6 ммоль) и пиридина (0,506 г, 6,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч, затем раствор 4-((2-хлорфенокси)метил)пиперидина (0,36 г, 1,6 ммоль) и пиридина (0,506 г, 6,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляется при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь нагревали до  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Через 18 ч реакцию гасят водой (30 мл) и водный слой экстрагируют дихлорметаном (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм  $\times$  250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 4-((2-хлорфенокси)метил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (0,078 г, 0,20 ммоль, 13%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,27 (с, 1H), 7,62 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J=7,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 1H), 6,95 (тд,  $J=7,8, 1,2$  Гц, 1H), 6,88 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,14 (д,  $J=13,3$  Гц, 2H), 3,94 (д,  $J=6,3$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,83 (т,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,02 (с, 1H), 1,80 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 1,27 (дк,  $J=12,6, 4,0$  Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 377,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 38. Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 100)**

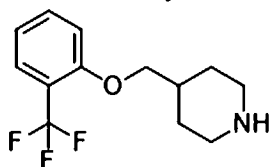


Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-((2-(трифторметил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата



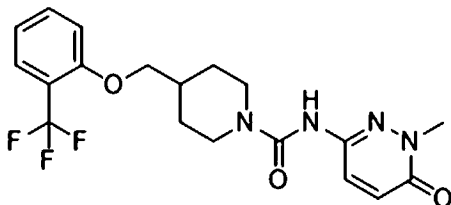
Смесь трифенилфосфина (3,88 г, 14,8 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (2,99 г, 14,8 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) перемешивали при 25 °С в течение 10 минут, затем добавляли *трет*-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (2,64 г, 12,3 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 минут, затем добавляли 2-(трифторметил)фенол (2 г, 12,3 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 часов, затем концентрировали при пониженном давлении, растирали с петролейным эфиром (200 мл) и перемешивали в течение примерно 1 часа. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=15/1), получая *трет*-бутил 4-((2-(трифторметил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (1,77 г, 4,93 ммоль, 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 382,2  $[M+Na]^+$ .

Этап 2: Получение 4-((2-(трифторметил)фенокси)метил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил 4-((2-(трифторметил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,77 г, 4,93 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (50 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и промывали петролейным эфиром (30 мл × 2). Твердое вещество суспендировали в водном растворе бикарбоната натрия (pH 8) и экстрагировали дихлорметаном (250 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 4-((2-(трифторметил)фенокси)метил)пиперидин (1,25 г, 5,54 ммоль, 82%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 260,3  $[M+H]^+$ .

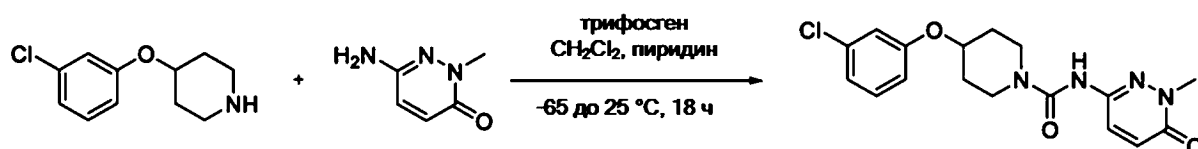
Этап 3: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксамида



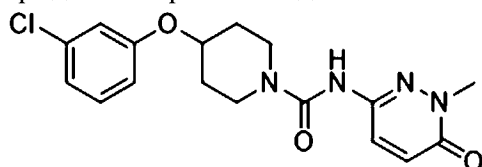
К раствору трифосгена (0,238 г, 0,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78 °С добавляли раствор 6-гидрокси-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (0,2 г, 1,6 ммоль) и пиридина (0,506 г, 6,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 4-((2-

(трифторметил)фенокси)метил)пиперидина (0,41 г, 1,6 ммоль) и пиридина (0,506 г, 6,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм  $\times$  250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксамида (0,008 г, 0,02 ммоль, 1%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,26 (с, 1H), 7,61 (м, 3H), 7,25 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,08 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,88 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 4,14 (д,  $J=13,1$  Гц, 2H), 3,99 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,82 (т,  $J=12,2$  Гц, 2H), 2,01 (с, 1H), 1,76 (д,  $J=13,4$  Гц, 2H), 1,26 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 411,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 39. Получение 4-(3-хлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 68)**



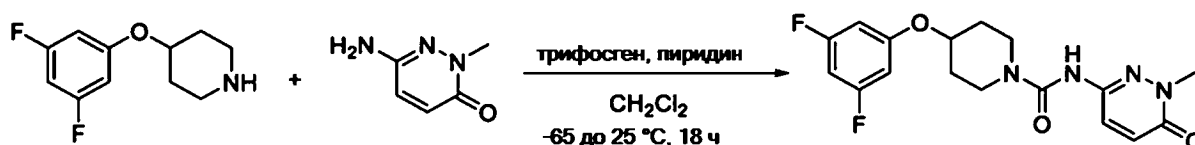
Этап 1: Получение 4-(3-хлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



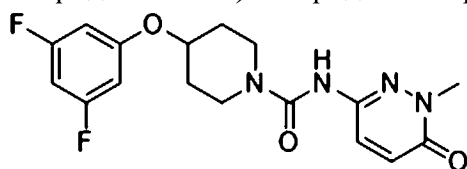
К раствору трифосгена (5,93 г, 20 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при  $-65^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (5,01 г, 40 ммоль) и пиридин (12,7 г, 160 ммоль) в дихлорметане (100 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-65^{\circ}\text{C}$  в течение 4 часов и добавляли раствор 4-(3-хлорфенокси)пиперидина (8,04 г, 38 ммоль) и пиридина (12,7 г, 160 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при  $-50^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь нагревали, а затем перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (400 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (1000 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат/аммиак в метаноле (7 н.) от 10/5/1 до 5/5/1) с получением сырого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (6,5 г, 18 ммоль, 47%). Желтое твердое вещество растирали в диэтиловом эфире (200 мл), фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением желтого твердого вещества, которое

растворяли в *N, N*--диметилформамиде (20 мл), и раствор добавляли к воде (500 мл) по каплям. Осадок собирали фильтрованием и промывали водой (100 мл), чтобы получить 4-(3-хлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (5,0 г, 13,8 ммоль, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,32 (с, 1H), 7,64 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,31 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,96-7,01 (м, 2H), 6,88 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,64-4,68 (м, 1H), 3,76-3,82 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,26-3,32 (м, 2H), 1,93-1,97 (м, 2H), 1,53-1,61 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 363,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 40. Получение 4-(3,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 79)**

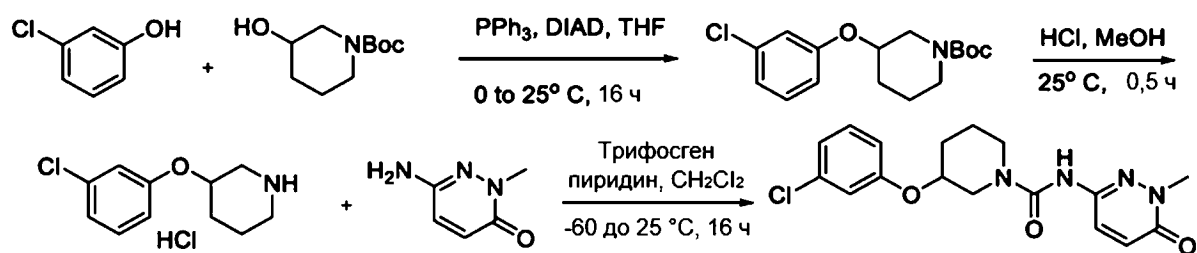


Этап 1: Получение 4-(3,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

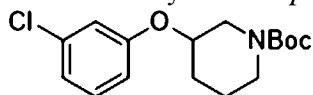


К раствору трифосгена (119 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -65 °C добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -65°C в течение 30 минут и добавляли раствор 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидина (170 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (253 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (118,3 мг, 0,32 ммоль, 41%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 (с, 1H), 7,64 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 6,88 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 6,74-6,80 (м, 3 H), 4,64-4,69 (м, 1H), 3,77-3,83 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,24-3,30 (м, 2H), 1,94-1,98 (м, 2H), 1,52-1,60 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 365,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 41. Получение 3-(3-хлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 70)**

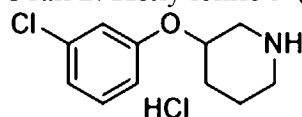


Этап 1: Получение *tert*-бутил 3-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



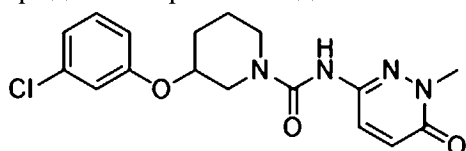
К раствору 3-хлорфенола (5,2 г, 40,4 ммоль), *tert*-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (8,12 г, 40,4 ммоль) и трифенилфосфина (12,7 г, 48,5 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) при 0 °C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (10,61 г, 52,5 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=4/1) с получением *tert*-бутил-3-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (4,2 г, чистота 47%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 334,0  $[M+Na]^+$ . Этот материал был использован на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 2: Получение 3-(3-хлорфенокси)пиперидин гидрохлорида



Смесь *tert*-бутил 3-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (3,8 г, неочищенный) и соляной кислоты (3 М в MeOH, 60 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали диэтиловым эфиром (80 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением гидрохлорида 3-(3-хлорфенокси)пиперидина (1,8 г, чистота 80%, 18% за 2 стадии) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 212,1  $[M+H]^+$ . Этот материал был использован на следующем этапе без дополнительной очистки.

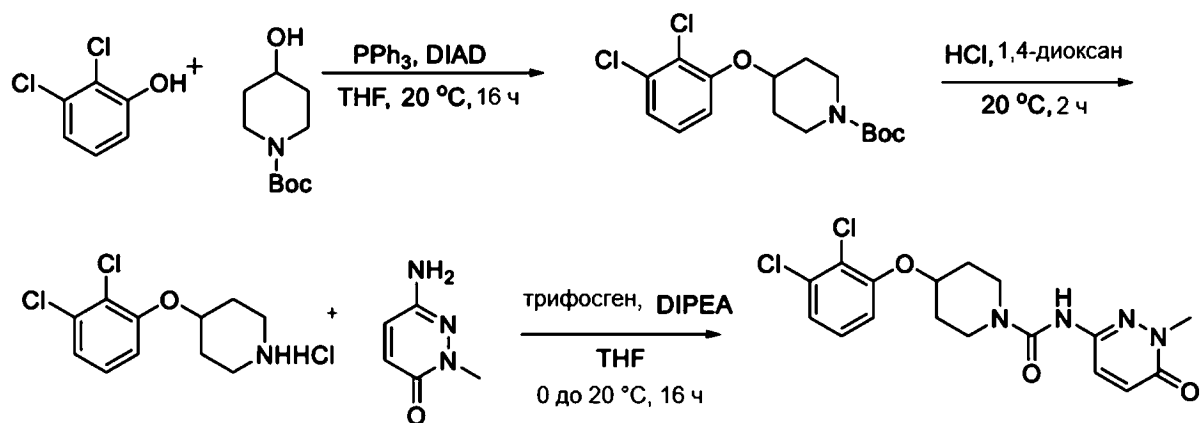
Этап 3: Получение 3-(3-хлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид



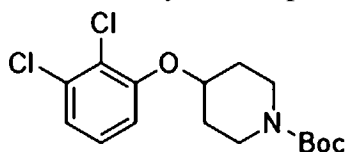
К раствору трифосгена (296 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при -60 °C добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (250 мг, 2,0 ммоль) и пиридина (606 мг, 9,6 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -60 °C в течение 30 минут, затем добавляли раствор гидрохлорида 3-(3-

хлорфенокси)пиперидина (250 мг, 2,0 ммоль) и пиридина (506 мг, 8,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при температуре окружающей среды -60 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Смесь выливали в воду (100 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (200 мл × 2). Органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением 3-(3-хлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (73,0 мг, 0,2 ммоль, 10%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,31 (с, 1H), 7,63 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,29 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,05 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 2H), 6,88 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,49-4,85 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,56-3,54 (м, 4H), 3,40-3,29 (м, 2H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,78-1,65 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 363,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 42. Получение 4-(2,3-дихлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 81)**

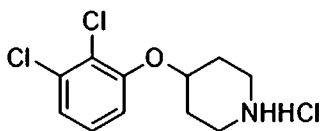


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2,3-дихлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



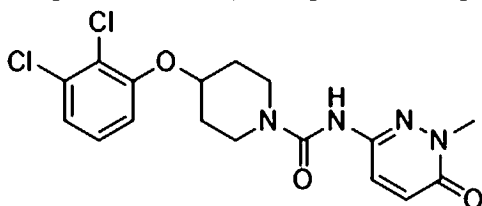
К раствору 2,3-дихлорфенола (2,0 г, 12,35 ммоль), *трет*-бутил-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (2,48 г, 12,4 ммоль) и трифенилфосфина (3,88 г, 14,8 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 20 °С добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,99 г, 14,82 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-(2,3-дихлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (3,3 г, сырое) в виде непрозрачного масла. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 289,9 [M-56+H]<sup>+</sup>. Материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 2: Получение 4-(2,3-дихлорфенокси)пиперидин гидрохлорида



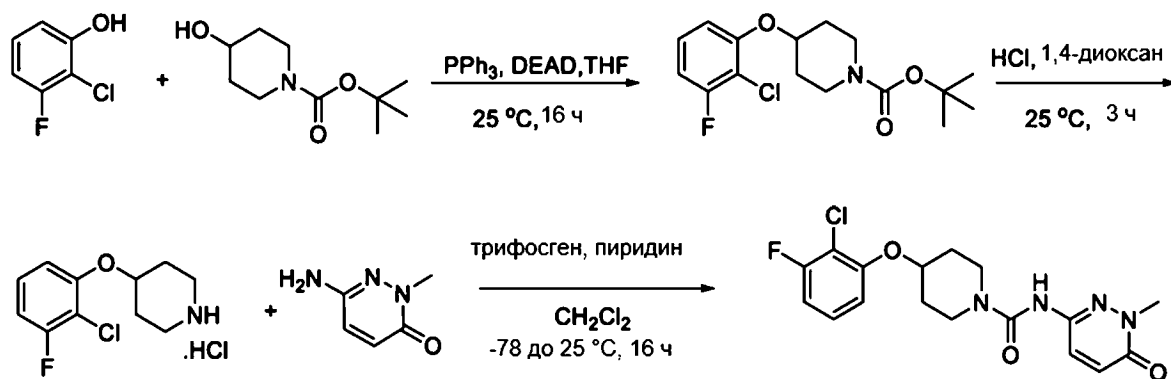
Раствор *трет*-бутил-4- (2,3-дихлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (3,3 г, 9,56 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (7,2 мл, 28,8 ммоль, 4 М) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Раствор концентрировали с получением гидрохлорида 4-(2,3-дихлорфенокси)пиперидина (2,0 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 246,0  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(2,3-дихлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид

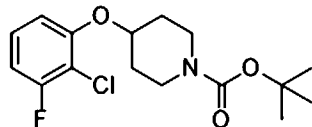


К раствору трифосгена (104 мг, 0,356 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (89 мг, 0,712 ммоль) и диизопропилэтиламина (184 мг, 1,42 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, после чего добавляли раствор гидрохлорида 4-(2,3-дихлорфенокси)пиперидина (200 мг, 0,712 ммоль) и диизопропилэтиламина (184 мг, 1,42 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакцию перемешивали при 20 °С в течении 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(2,3-дихлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (64,8 мг, 0,163 ммоль, 23%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=10$  Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 3H), 6,88 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,44-3,40 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 2H), 1,67-1,65 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 397,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 43. Получение 4-(2-хлоро-3-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 78)**

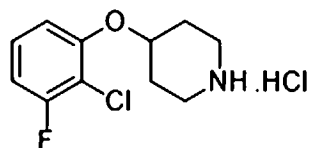


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2-хлоро-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



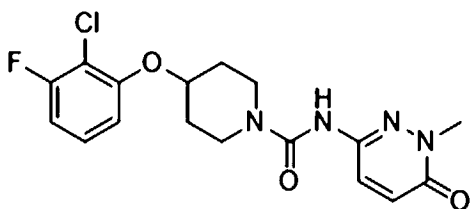
К раствору 2-хлор-3-фторфенола (1,46 г, 9,94 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 25 °C добавляли *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 9,94 ммоль), диэтилазодикарбоксилат (2,60 г, 14,9 ммоль) и трифенилфосфин (3,91 г, 14,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением *трет*-бутил-4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 6,06 ммоль, 61%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 330,1  $[M+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(2-хлоро-3-фторфенокси)пиперидин гидрохлорида



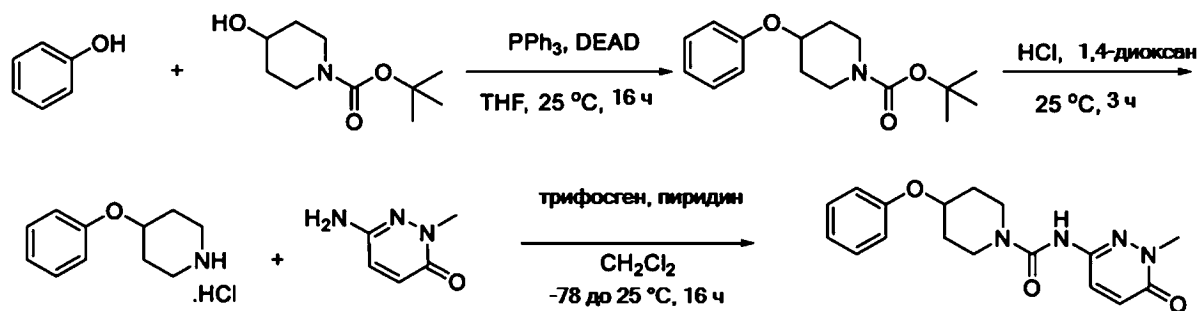
Раствор *трет*-бутил-4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 6,06 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая гидрохлорид 4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидина (1,3 г, 4,88 ммоль, 80%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 230,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(2-хлоро-3-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

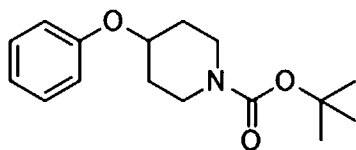


К раствору трифосгена (119,0 мг, 0,40 ммоль) в безводном дихлорметане (8 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридин (253,5 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч, а затем был добавлен раствор 4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидина гидрохлорида (213 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (254 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Полученную смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (80 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм  $\times$  250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(2-хлор-3-фторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (105 мг, 0,276 ммоль, 34%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,34 (тд,  $J=8,4, 6,7$  Гц, 1H), 7,14 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 1H), 6,88 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,44-3,38 (м, 2H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,69-1,61 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 381,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Пример 44. Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-феноксипиперидин-1-карбоксамида (Соединение 67)**



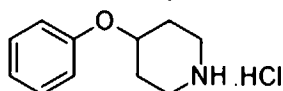
Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-феноксипиперидин-1-карбоксилата



К раствору фенола (935 мг, 9,94 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при  $25^{\circ}\text{C}$  добавляли *tert*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 9,94 ммоль), диэтилазодикарбоксилат (2,60 г, 14,9 ммоль) и трифенилфосфин (3,91 г, 14,9 ммоль).

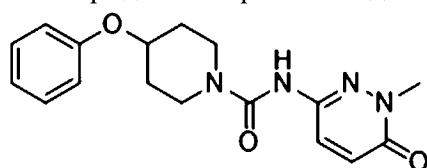
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением *трет*-бутил-4-феноксипиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,61 ммоль, 36%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 278,2  $[M+H]^+$ .

Этап 2: Получение гидрохлорида 4-феноксипиперидина.



Раствор *трет*-бутил-4-феноксипиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,61 ммоль) и 4 *н*. соляной кислоты в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 0°C до комнатной температуры в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида 4-феноксипиперидина (600 мг, 2,81 ммоль, 78%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 178,2  $[M+H]^+$ . Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

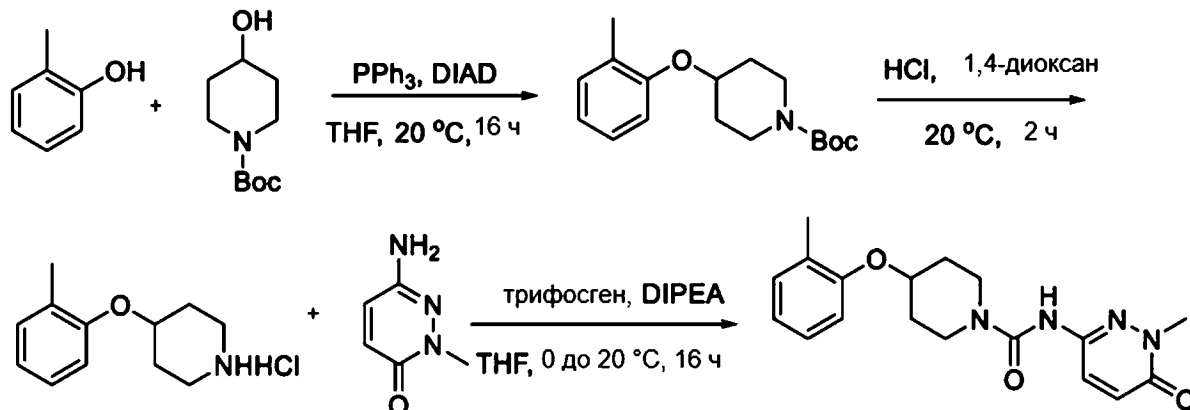
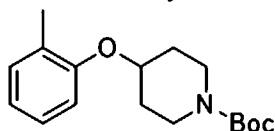
Этап 3: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-феноксипиперидин-1-карбоксамида



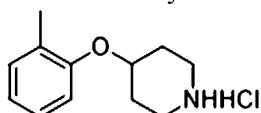
К раствору трифосгена (119,0 мг, 0,40 ммоль) в безводном дихлорметане (8 мл) при -78 °C добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридин (253,5 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч, а затем добавляли раствор 4-феноксипиперидин гидрохлорида (171 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (254 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при -78 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-феноксипиперидин-1-карбоксамида (53 мг, 0,161 ммоль, 20%) в виде белого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,33 (с, 1H), 7,64 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 6,99 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,93 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,88 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,31-3,25 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 329,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 45.** Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(*о*-

## толилокси)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 72)

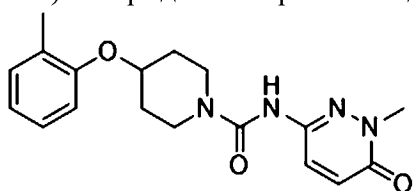
Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(*о*-толилокси)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору *о*-крезола (2,0 г, 18,5 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,72 г, 18,5 ммоль) и трифенилфосфина (5,82 г, 22,2 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 20 °С добавляли диизопропилазодикарбоксилат (4,49 г, 22,20 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-(*о*-толилокси)пиперидин-1-карбоксилата (4,2 г, неочищенный) в виде непрозрачного масла; ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 236,0  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(*о*-толилокси)пиперидин гидрохлорида

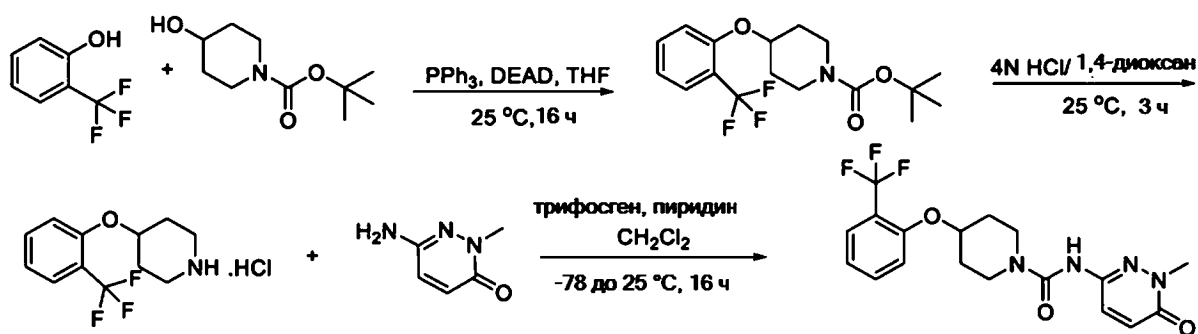
Раствор *трет*-бутил-4-(*о*-толилокси)пиперидин-1-карбоксилата (4,2 г, 14,4 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (10,8 мл, 43,2 ммоль, 4М) перемешивали при 20 °С в течение 2 дней. Раствор концентрировали в вакууме, получая неочищенный гидрохлорид 4-(*о*-толилокси)пиперидина (2,5 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 192,2  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(*о*-толилокси)пиперидин-1-карбоксамида

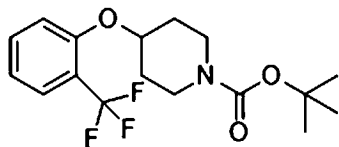


К раствору трифосгена (129 мг, 0,440 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (110 мг, 0,881 ммоль) и диизопропилэтиламина (228 мг, 1,76 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и добавляли раствор гидрохлорида 4-(о-толилокси)пиперидина (200 мг, 0,881 ммоль) и диизопропилэтиламина (228 мг, 1,76 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(о-толилокси)пиперидин-1-карбоксамида (47 мг, 0,137 ммоль, 16%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,33 (с, 1H), 7,65 (д, *J*=10 Гц, 1H), 7,14 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,00 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,90-6,81 (м, 2H), 4,63-4,59 (м, 1H), 3,71-3,66 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,43-3,37 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,94-1,89 (м, 2H), 1,67-1,60 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 343,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 46. Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 75)**



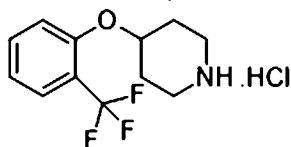
Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-(2-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 2-(трифторметил)фенола (1,61 г, 9,94 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 25 °С добавляли *tert*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 9,94 ммоль), диэтилазодикарбоксилат (2,60 г, 14,9 ммоль) и трифенилфосфин (3,91 г, 14,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем разбавляли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с

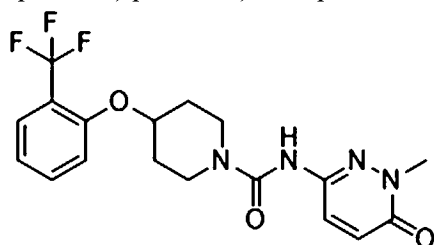
получением *трет*-бутил 4-(2-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 6,37 ммоль, 64%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 346,2  $[M+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(2-(трифторметил)фенокси)пиперидин гидрохлорида



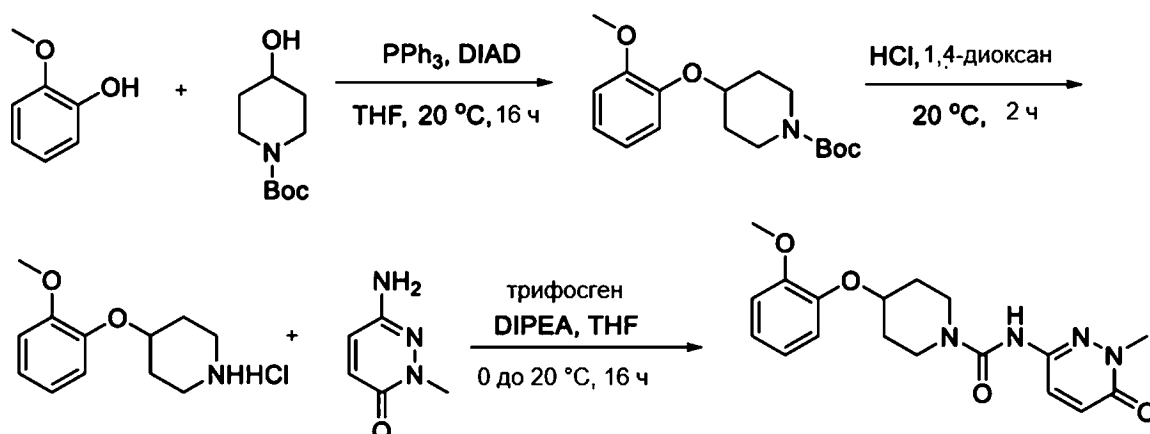
Раствор *трет*-бутил-4-(2-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,791 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (30 мл, 4М) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали с получением гидрохлорида 4-(2-(трифторметил) фенокси)пиперидина (1,4 г, 4,97 ммоль, 86%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 246,1  $[M+H]^+$ .

Стадия 3. Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксамида

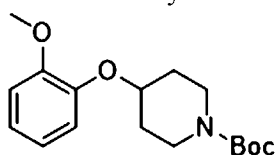


К раствору трифосгена (119 мг, 0,40 ммоль) в безводном дихлорметане (8 мл) при -78 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (100 мг, 0,8 ммоль) и пиридин (254 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (4 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 минут перед тем, как был добавлен раствор 4-(2-(трифторметил)фенокси)пиперидин гидрохлорида (226 мг, 0,8 ммоль) и пиридина (254 мг, 3,2 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при -78 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, а затем разбавляли водой (100 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксамида (120 мг, 0,303 ммоль, 38%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (с, 1H), 7,65-7,36 (м, 3H), 7,35 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,09 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,88 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,88-4,85 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 5H), 3,50-3,44 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,70-1,63 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 397,2  $[M+H]^+$ .

**Пример 47. Получение 4-(2-метоксифенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 73)**

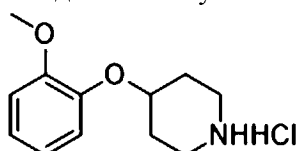


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2-метоксифенокси)пиперидин-1-карбоксилата



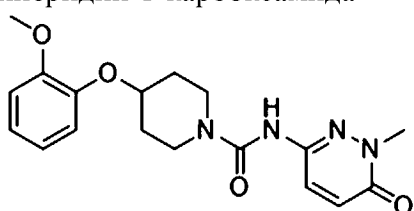
К раствору 2-метоксифенола (2,0 г, 16,1 ммоль), *трет*-бутил-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (3,24 г, 16,1 ммоль) и трифенилфосфина (5,07 г, 19,4 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли диизопропиловый эфир азодикарбоксилата (3,89 г, 19,4 ммоль) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением *трет*-бутил-4-(2-метоксифенокси) пиперидин-1-карбоксилата в виде непрозрачного масла (3,6 г, неочищенный); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 252,0  $[M-56+H]^+$ .

Стадия 2: Получение 4-(2-метоксифенокси) пиперидина гидрохлорида.



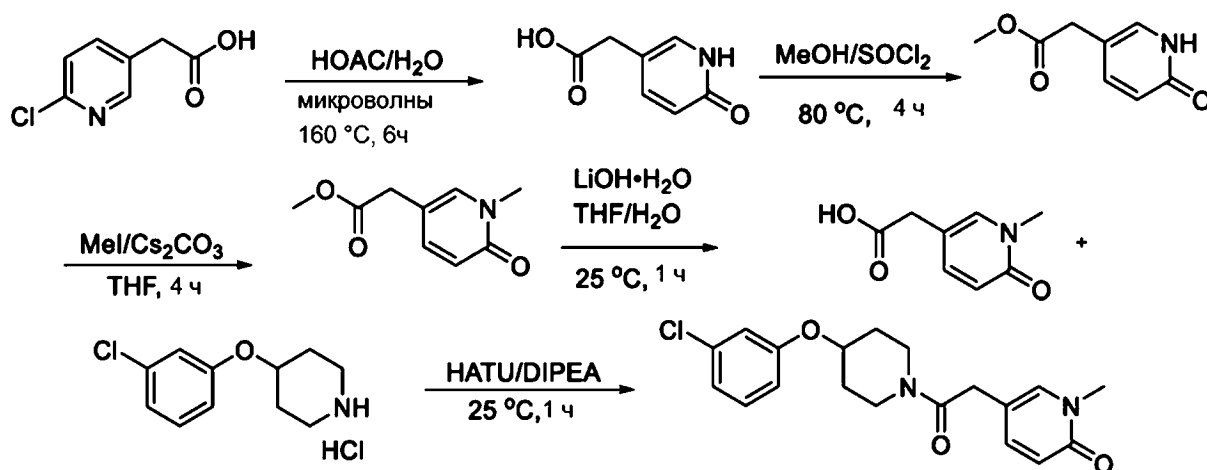
Раствор *трет*-бутил-4-(2-метоксифенокси)пиперидин-1-карбоксилата (3,6 г, 14,8 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (11,1 мл, 44,4 ммоль, 4 М) перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида 4-(2-метоксифенокси)пиперидина (2,1 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 208,2  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(2-метоксифенокси)*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксиамида

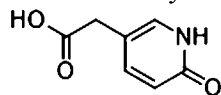


К раствору трифосгена (181 мг, 0,617 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (154 мг, 1,23 ммоль) и диизопропилэтиламина (319 мг, 2,47 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и добавляли раствор гидрохлорида 4-(2-метоксифенокси)пиперидина (300 мг, 1,23 ммоль) и диизопропилэтиламина (319 мг, 2,47 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(2-метоксифенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (196 мг, 0,547 ммоль, 44%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (с, 1H), 7,64 (д, *J*=10 Гц, 1H), 7,05-6,91 (м, 3H), 6,89-6,85 (м, 2H), 4,49-4,45 (м, 1H), 3,80-3,76 (м, 5H), 3,56 (с, 3H), 3,31-3,24 (м, 2H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,62-1,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 359,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 48. Получение 5-(2-(4-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (Соединение 5)**

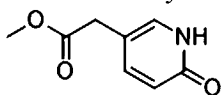


Этап 1. Получение 2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)уксусной кислоты.



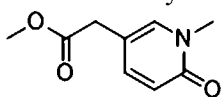
Смесь 2- (6-хлорпиридин-3-ил)уксусной кислоты (1,0 г, 5,84 ммоль), уксусной кислоты (8 мл) и воды (2 мл) перемешивали при 160°С при микроволновом облучении в течение 6 часов в двух повторностях. Две реакционные смеси объединяли, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Водную фазу концентрировали и сушили в вакууме, получая 2- (6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)уксусную кислоту (2,0 г, 13,07 ммоль, 82,8%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 154.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение метил 2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетата



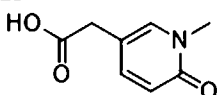
К раствору 2- (6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)уксусной кислоты (1,9 г, 12,4 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 80 °C в течение 4 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток выливали в воду и экстрагировали смесью этилацетат/тетрагидрофуран (150 мл/20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетата (1,1 г, 6,58 ммоль, 50%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 168,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение метил 2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетата



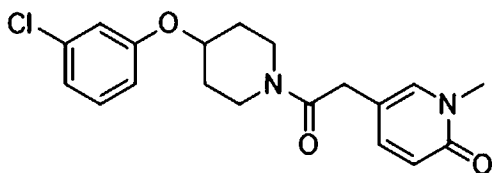
К раствору метил 2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетата (1,0 г, 6,0 ммоль) и карбоната цезия (2,34 г, 7,2 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 25 °C добавляли йодметан (937 мг, 6,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч и выливали в воду. Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3), и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 10% метанол в этилацетате) с получением метил 2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетата (900 мг, 4,97 ммоль, 83%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,28 (дд,  $J=9,0$ , 2,5 Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,56 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,36 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 182,1  $[M+H]^+$ .

Стадия 4. Получение 2- (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)уксусной кислоты



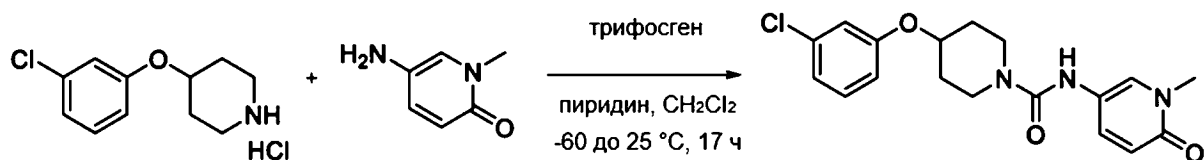
Смесь метилового эфира 2- (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетата (800 мг, 4,42 ммоль) и гидрата гидроксида лития (557 мг, 13,3 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) и воду (3 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и водную фазу подкисляли до pH 1-2 соляной кислотой (12 M) с последующим концентрированием досуха с получением 2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридина-3-ил)уксусной кислоты (1,4 г, содержащей хлорид лития, неочищенная) в виде желто-зеленого вязкого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 168,1  $[M+H]^+$ .

Этап 5: 5-(2-(4-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1-метилпиридин-2(1H)-она

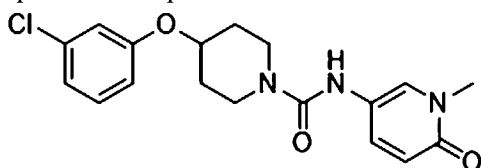


Смесь 2- (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил) уксусной кислоты (400 мг, сырая), 4- (3-хлорфенокси) пиперидин гидрохлорид (247 мг, 1,0 ммоль), 2- (7-азабензотриазол-1-ил) -*N, N, N', N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (570 мг, 1,5 ммоль), *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (390 мг, 3,0 ммоль) в *N, N*--диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*--диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 5-(2-(4-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (276 мг, 0,76 ммоль, 77%) в виде не совсем белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 7,52 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,09 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,99 (дд, *J*=7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,35 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,70-4,65 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 1H), 3,78-3,75 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 4H), 3,28-3,22 (м, 1H), 1,93-1,89 (м, 2H), 1,93-1,89 (м, 2H), 1,59-1,47(м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 361,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 49. Получение 4-(3-хлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 12)**



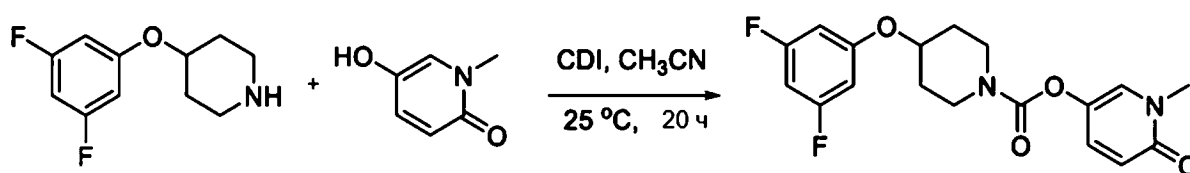
Этап 1: Получение 4-(3-хлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



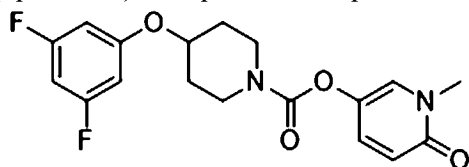
К раствору трифосгена (178 мг, 0,6 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -60 °С добавляли раствор 5-амино-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (238 мг, 1,92 ммоль) и пиридина (379 мг, 4,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 30 минут и добавляли раствор 4-(3-хлорфенокси)пиперидина гидрохлорида (300 мг, 1,2 ммоль) и пиридина (379 мг, 4,8 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при температуре -60 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Реакцию гасили водой (20 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 4-(3-хлорфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (67,0 мг, 0,18 ммоль, 15%) в виде красного твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,29 (с, 1H), 7,78 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J=9,6, 2,8$  Гц, 1H), 7,31 (т,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,01 (ддд,  $J=22,5, 10,2, 2,0$  Гц, 3H), 6,36 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,72-4,58 (м, 1H), 3,78 (дд,  $J=8,7, 5,2$  Гц, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,30-3,10 (м, 2H), 1,95 (д,  $J=12,0$  Гц, 2H), 1,62-1,45 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 362,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 50. Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (Соединение 14)**

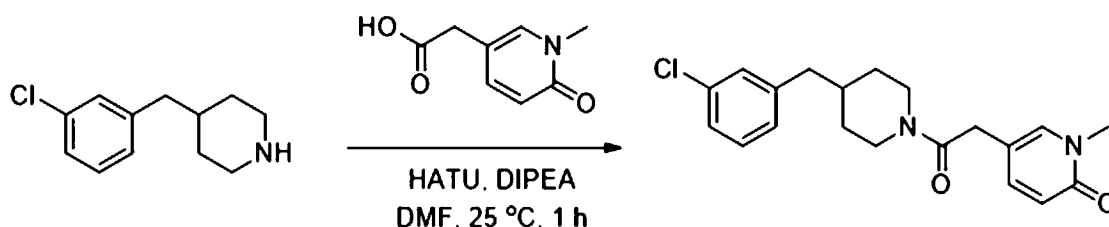


Этап 1: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата

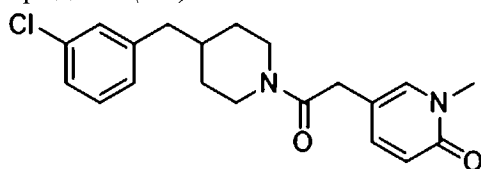


К раствору 5-гидрокси-1-метилпиридин-2(1H)-она (100 мг, 0,8 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 25 °C был добавлен 1,1'-карбонилдиимидазол (143 мг, 0,88 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов перед добавлением 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидина (170 мг, 0,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил-4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (39 мг, 0,11 ммоль, 13%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,74 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,37 (дд,  $J_1=3,2$  Гц,  $J_2=9,6$  Гц, 1H), 6,76-6,82 (м, 3H), 6,36 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,69-4,73 (м, 1H), 3,74-3,83 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,32-3,40 (м, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,64 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 365,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 51. Получение 5-(2-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (Соединение 4)**

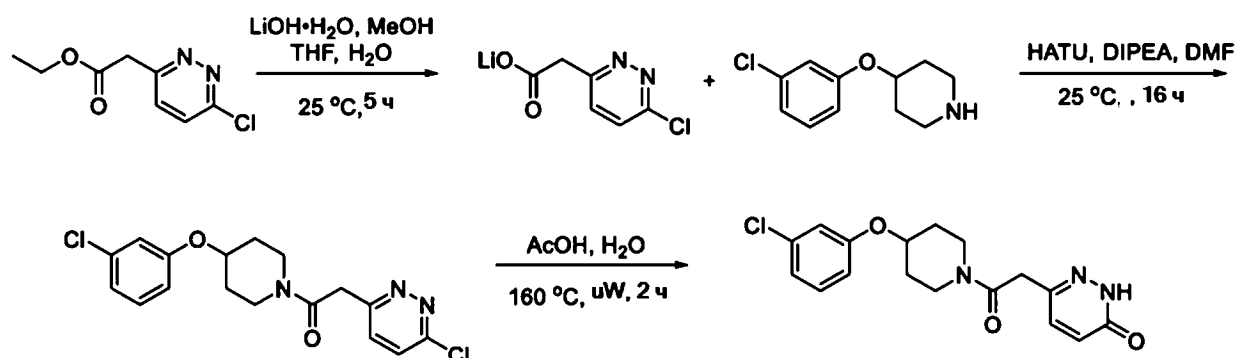


Этап 1: Получение 5-(2-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1-метилпиридин-2(1H)-она

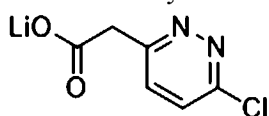


Смесь 2- (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)уксусной кислоты (400 мг, неочищенная), 4-(3-хлорбензил)пиперидина (105 мг, 0,5 ммоль), 2-(7-Азабензотриазол-1-ил)-*N, N, N', N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (285 мг, 0,75 ммоль) и *N*-этил--*N*-изопропилпропан-2-амин (194 мг, 1,5 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ Boston C18, 10 мкм, колонка 21 мм x 250 мм, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 5-(2-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (76,3 мг, 0,21 ммоль, 43%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 7,48 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 3H), 7,15 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,32 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,33 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 3,92 (д, *J*=13,5 Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,53-2,47 (м, 3H), 1,80-1,74 (м, 1H), 1,58-1,54 (м, 2H), 1,10-0,93 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 359,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 52. Получение 6-(2-(4-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиридазин-3(2H)-она (Соединение 36)**



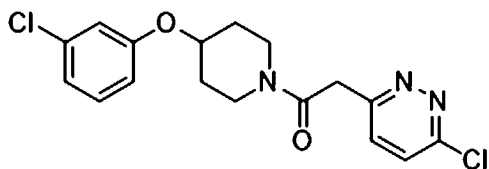
Этап 1. Получение 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)ацетата лития.



К раствору этил 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)ацетата (70 мг, 0,349 ммоль) в метаноле (1 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) при 25 °C добавляли гидрат гидроксида лития (18 мг, 0,419

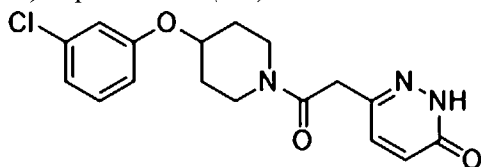
ммоль) и воды (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 часов. Остаток концентрировали с получением 2- (6-хлорпиридазин-3-ил) ацетата лития (90 мг, 0,349 ммоль, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 173,1  $[M-Li+H]^+$ .

Этап 2: Получение 1-(4-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)-2-(6-хлоропиридазин-3-ил)этанона



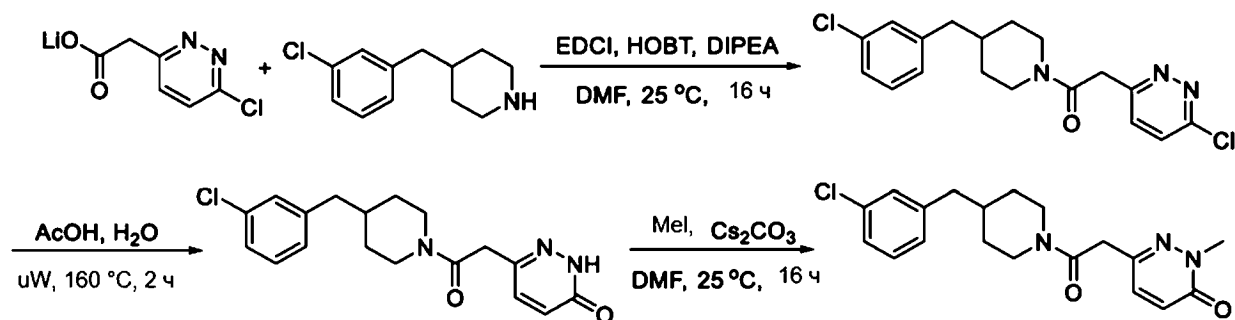
К раствору 2- (6-хлорпиридазин-3-ил) ацетата лития (90 мг, 0,349 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (6 мл) при 0 °С добавляли 4-(3-хлорфенокси)пиперидин (74 мг, 0,349 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксид гексафторфосфат (199 мг, 0,524 ммоль) и диизопропилэтиламин (180 мг, 1,40 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением 1-(4-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)этанона (180 мг, 0,349 ммоль, 99%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 366,1  $[M+H]^+$ .

Стадия 3. Получение 6-(2-(4-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиридазин-3(2*H*)-она.

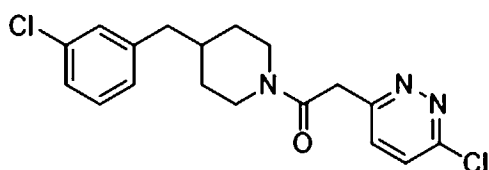


К раствору 1-(4-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)этанона (180 мг, 0,349 ммоль) в воде (0,5 мл) при 25 °С добавляли уксусную кислоту (5 мл) в атмосфере азота. Смесь облучали при 160 °С в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Неочищенный образец концентрировали в вакууме, затем растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением 6-(2-(4-(3-хлорфенокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиридазин-3(2*H*)-она (18,2 мг, 0,276 ммоль, 15%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  12,84 (с, 1H), 7,31 (т,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,10 (т,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,00-6,96 (м, 2H), 6,80-6,83 (м, 1H), 4,65-4,70 (м, 1H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,22-3,28 (м, 1H), 1,88-1,99 (м, 2H), 1,47-1,64 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 348,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 53. Получение 6-(2-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (Соединение 37)**

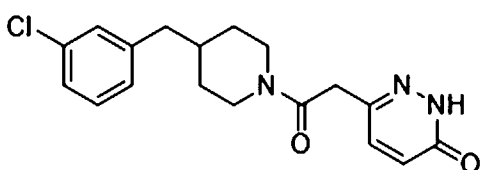


Этап 1: Получение 1-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-(6-хлоропиридазин-3-ил)этанона



К раствору 2-(6-хлоропиридазин-3-ил)ацетата лития (1,2 г, 6,74 ммоль), см. получение в Примере 52 (Соединение 36), 4-(3-хлорбензил)пиперидина (1,13 г, 5,39 ммоль), добавляли гидрохлорид 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимда (1,55 г, 8,09 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазол (1,09 г, 8,09 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) при 25 °C. *N,N*-диизопропилэтиламин (2,61 г, 20,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 часов. Реакционный раствор выливали в ледяную воду (100 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 3/1) с получением 1-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-(6-хлоропиридазин-3-ил)этанона (990 мг, 2,72 ммоль, 40%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,79 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,69 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,20-7,30 (м, 3H), 7,13 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,08-4,21 (м, 2H), 3,14 (т,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,58-2,70 (м, 3H), 1,85-1,90 (м, 1H), 1,72 (т,  $J=13,6$  Гц, 2H), 1,11-1,29 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 364,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

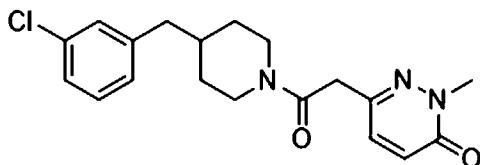
Этап 2: Получение 6-(2-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиридазин-3(2H)-она



Раствор 1-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-(6-хлоропиридазин-3-ил)этанона (900 мг, 2,46 ммоль) в уксусной кислоте (9 мл) и воде (1 мл) облучали в микроволновой печи при 160 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (SunFire C18, 4,6×50 мм, колонка 3,5 мкм; колонка Xbridge C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм, градиент 5-95% в течение 1,5 мин при 2 мл/мин; ацетонитрил в воде/0,01% водной трифторуксусной кислоте), чтобы получить 6-(2-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиридазин-3(2H)-он (190 мг, 0,55 ммоль, 22%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-

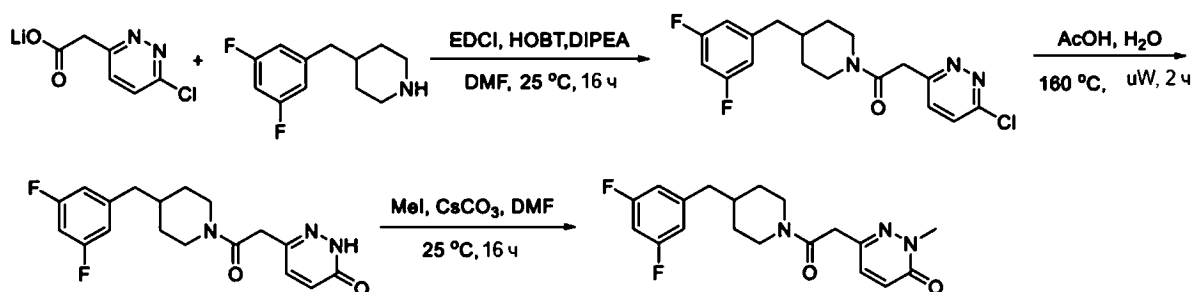
$d_6$ )  $\delta$  12,81 (с, 1H), 7,25-7,34 (м, 4H), 7,15 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,80 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J=12,4$  Гц, 1H), 3,88 (д,  $J=14,0$  Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,97 (т,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,51-2,54 (м, 3H), 1,74-1,80 (м, 1H), 1,56 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 0,98-1,15 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 346,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 6-(2-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиридазин-3(2H)-она

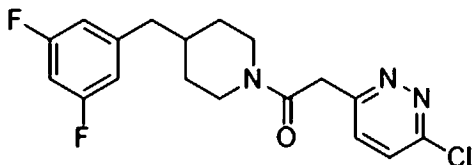


Раствор 6-(2-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил) пиридазин-3(2H)она (160 мг, 0,46 ммоль), йодметана (131 мг, 0,92 ммоль) и карбонат цезия (225 мг, 0,69 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (30 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме, получая 6-(2-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиридазин-3(2H)-он (107 мг, 0,30 ммоль, 64%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,25-7,34 (м, 4H), 7,15 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J=12,8$  Гц, 1H), 3,88 (д,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,98 (дт,  $J=14,4$  Гц,  $J=2,4$  Гц, 1H), 2,51-2,54 (м, 3H), 1,75-1,81 (м, 1H), 1,57 (т,  $J=8,4$  Гц, 2H), 0,96-1,16 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 360,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 54. Получение 6-(2-(4-(3-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиридазин-3(2H)-она (Соединение 38)**



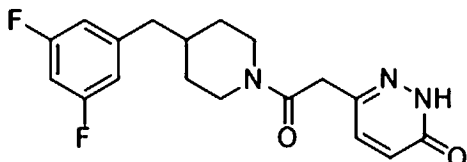
Этап 1: Получение 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)этанона



К раствору лития 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)ацетата (1,24 г, 6,95 ммоль), 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (1,18 г, 5,57 ммоль), 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимид гидрохлорида (1,60 г, 8,34 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазола (1,13 г, 8,34 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (2,69 г, 20,9 ммоль). Раствор перемешивали при 25 °С в течение 16 часов, выливали в ледяную воду

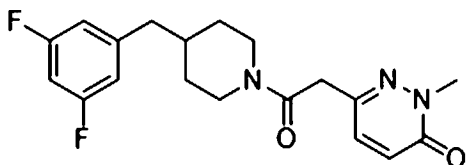
(100 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 3/1) с получением 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)этанона (980 мг, 2,68 ммоль, 39%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,79 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,75-6,86 (м, 3H), 4,61 (с, 1H), 4,52 (д,  $J=11,2$  Гц, 1H), 4,09-4,21 (м, 3H), 3,15 (дт,  $J=15,2$  Гц,  $J=2,8$  Гц, 1H), 2,61-2,72 (м, 3H), 1,86-1,93 (м, 1H), 1,72 (т,  $J=14,4$  Гц, 2H), 1,14-1,30 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 366,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Этап 2: Получение 6-(2-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиридазин-3(2H)-она



Раствор 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-1-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)этанона (900 мг, 2,46 ммоль) в уксусной кислоте (9 мл) и воде. (1 мл) облучали в микроволновой печи при 160 °С в течение 2 часов. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка SunFire C18, 3,5 мкм, 4,6 мм x 50 мм; XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6 мм x 50 мм, градиент 5-95% в течение 1,5 мин при 2 мл/мин, ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты в воде) с получением 6-(2-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиридазин-3(2H)-она (130 мг, 0,37 ммоль, 15%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  12,81 (с, 1H), 7,27 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,01-7,07 (м, 1H), 6,93-6,95 (м, 2H), 6,80 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,88 (д,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,97 (т,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,51-2,56 (м, 3H), 1,78-1,84 (м, 1H), 1,54-1,56 (м, 2H), 0,98-1,15 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 348,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

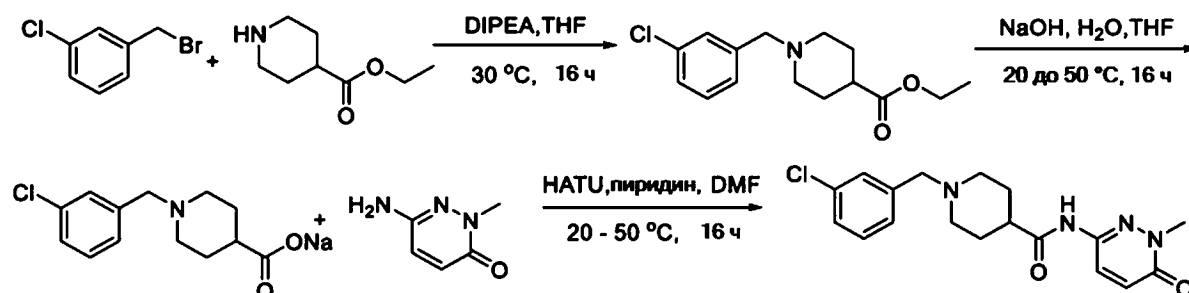
Этап 3: Получение 6-(2-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиридазин-3(2H)-она



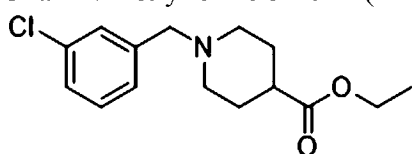
Смесь 6-(2-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиридазин-3(2H)-она (100 мг, 0,29 ммоль), йодметана (82 мг, 0,58 ммоль) и карбоната цезия (141 мг, 0,43 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Раствор разбавляли холодной водой (30 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме, получая 6-(2-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиридазин-3(2H)-он (77 мг, 0,21 ммоль, 74%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,29 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,01-7,04 (м, 1H), 6,94 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 6,87 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,88 (д,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,99 (т,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,51-2,57 (м, 3H), 1,79-1,84 (м, 1H), 1,57 (т,  $J=10,4$  Гц, 2H), 0,98-

1,16 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 362,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 55. Получение 1-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид (Соединение 136)**

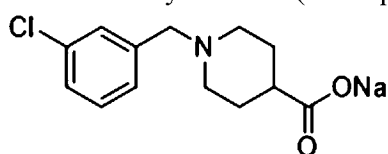


Этап 1: Получение этил 1-(3-хлорбензил)пиперидин-4-карбоксилата



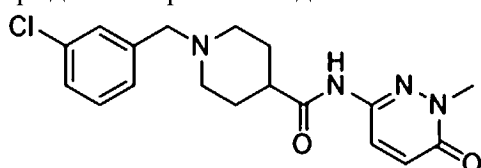
К раствору 1-(бромметил)-3-хлорбензола (1,57 г, 7,63 ммоль) и диизопропилэтиламина (3,95 г, 30,5 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) при 20 °С добавляли этилпиперидин-4-карбоксилат (1,2 г, 7,63 ммоль). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 16 часов. Остаток разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением этил 1-(3-хлорбензил)пиперидин-4-карбоксилата (1,54 г, 5,52 ммоль, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 282,1  $[M+H]^+$ .

Этап 2: Получение 1-(3-хлорбензил)пиперидин-4-карбоксилата натрия.



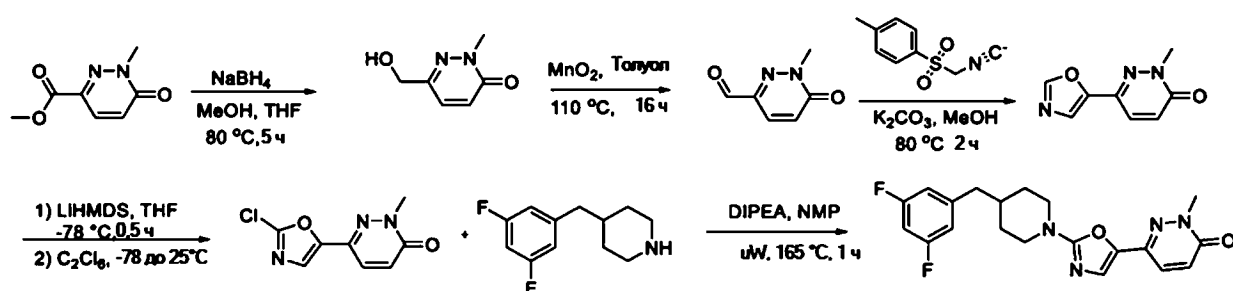
К раствору этил 1-(3-хлорбензил)пиперидин-4-карбоксилата (281 мг, 1,0 ммоль) в воде (1,0 мл) и тетрагидрофуране (5,0 мл) при 20 °С добавляли гидроксид натрия (42 мг, 1,05 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Реакционный раствор охлаждали до 25 °С и концентрировали в вакууме, получая 1-(3-хлорбензил)пиперидин-4-карбоксилат натрия (250 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

Этап 3: Получение 1-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид

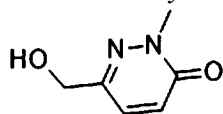


К раствору 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (114 мг, 0,907 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) при 20°C добавляли 1-(3-хлорбензил)пиперидин-4-карбоксилат натрия (250 мг, 0,907 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N, N, N', N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (516 мг, 1,36 ммоль) и пиридин (359 мг, 4,54 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве -диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, колонка 21 мм x 250 мм, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 1-(3-хлорбензил)--*N*--(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамида (70 мг, 0,194 ммоль, 21%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 10,48 (с, 1H), 7,96 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,26-7,38 (м, 4H), 6,95 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 2,82 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 2,34-2,41 (м, 1H), 1,92-1,97 (м, 2H), 1,72-1,75 (м, 2H), 1,56-1,66 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 361,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 56. Получение 6-(2-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)оксазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (Соединение 124)**

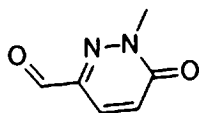


Этап 1: Получение 6-(гидроксиметил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она



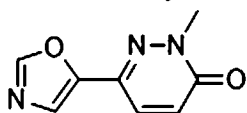
К раствору метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (2 г, 11,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) добавляли метанол (10 мл), а затем боргидрид натрия (0,45 г, 11,9 ммоль) порциями. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в атмосфере азота в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-(гидроксиметил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (1,24 г, 8,8 ммоль, 74%) в виде желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 141,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазине-3-карбальдегида



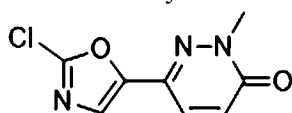
К раствору 6-(гидроксиметил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (1,2 г, 8,57 ммоль) в сухом толуоле (100 мл) медленно добавляли диоксид марганца (11,2 г, 129 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой Celite® и концентрировали в вакууме с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбальдегида (0,6 г, 4,34 ммоль, 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 139,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 3: Получение 2-метил-6-(оксазол-5-ил)пиридазин-3(2*H*)-она



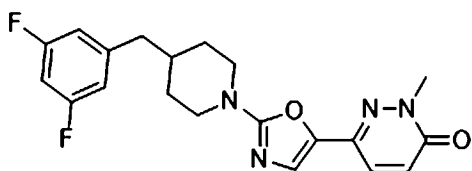
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбальдегида (0,56 г, 4 ммоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (0,79 г, 4 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли карбонат калия (1,12 г, 8 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакцию концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси этилацетат/петролейный эфир (5 мл/50 мл), фильтровали и сушили, получая 2-метил-6-(оксазол-5-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (0,64 г, 3,61 ммоль, 90%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 178,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 4: Получение 6-(2-хлороксазола-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она



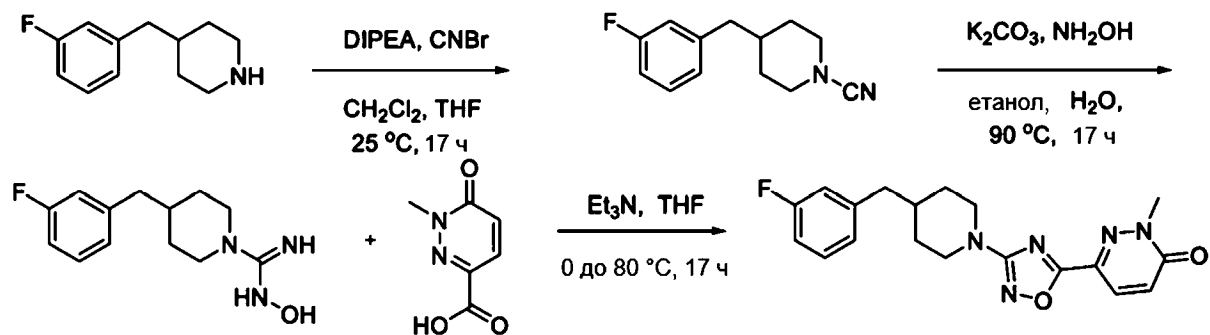
К раствору 2-метил-6-(оксазол-5-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (0,26 г, 1,47 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (25 мл) при -78°C по каплям в атмосфере азота добавляли амид бис(триметилсилил лития) (1 М раствор тетрагидрофурана, 3 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем по каплям добавляли раствор перхлорэтана (0,42 г, 1,76 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (5 мл). Реакционный раствор нагревали до 25 °C, а затем перемешивали в течение 16 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (Biotage, 40 г силикагеля, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 10% до 20%) с получением 6-(2-хлороксазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (0,19 г, 0,9 ммоль, 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 212,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 5: Получение 6-(2-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)оксазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она

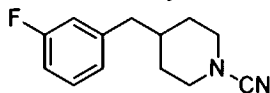


Смесь 6-(2-хлороксазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (70 мг, 0,33 ммоль), 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (77 мг, 0,36 ммоль), *N, N*--диизопропилэтиламина (64 мг, 0,50 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (2 мл) нагревали до 165 °С при микроволновом облучении в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 6-(2-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)оксазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (90 мг, 0,23 ммоль, 70%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 7,75 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,92-7,09 (м, 4H), 4,00 (д, *J*=12,8 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,91-3,06 (м, 2H), 2,58 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,73-1,88 (м, 1H), 1,64 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 1,13-1,29 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 387,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 57. Получение 6-(3-(4-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (Соединение 114).**



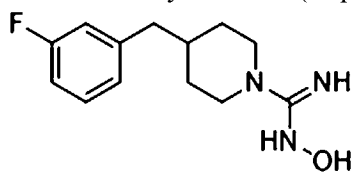
Этап 1. Получение 4-(3-фторбензил)пиперидин-1-карбонитрила



К раствору 4-(3-фторбензил)пиперидина (450 мг, 2,33 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и дихлорметане (10 мл) в атмосфере аргона добавляли *N, N*--диизопропилэтиламин (902 мг, 6,99 ммоль) и бромистый циан. (247 мг, 2,33 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (10 мл x 2), а затем рассолом (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(3-фторбензил)пиперидин-1-карбонитрила (420 мг, 1,93

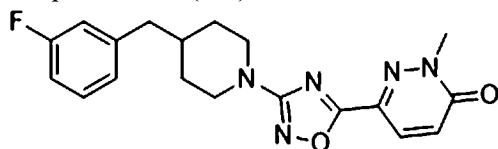
ммоль, 83%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 219,3  $[M+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3-фторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимида



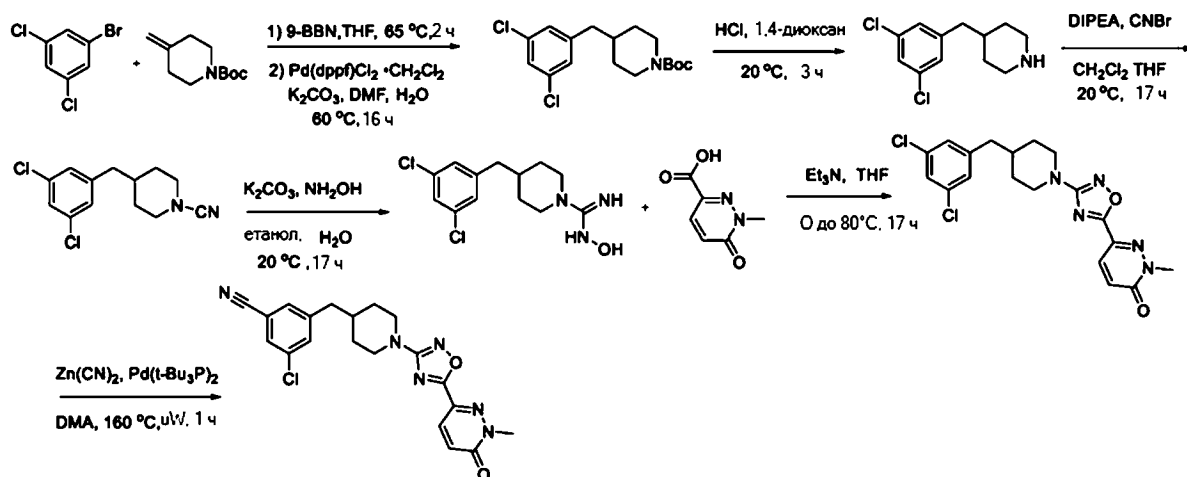
К раствору 4-(3-фторбензил)пиперидин-1-карбонитрила (340 мг, 1,56 ммоль) в этаноле (14 мл) и воде (20 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрохлорид гидроксиламина (215 мг, 3,12 ммоль) и карбонат калия (646 мг, 4,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 часов и при 25 °С в течение 17 часов. Летучие компоненты концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=10/1) с получением 4-(3-фторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимида (200 мг, 0,79 ммоль, 51%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 252,2  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 6-(3-(4-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она

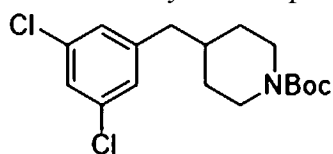


Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (86 мг, 0,56 ммоль) в тионилхлориде (6 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 80 °С в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и по каплям добавляли к раствору 4-(3-фторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимида (140 мг, 0,56 ммоль) и триэтиламина (170 мг, 1,68 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 17 часов, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм  $\times$  250 мм колонка, ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 6-(3-(4-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (22 мг, 0,06 ммоль, 11%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,95 (д,  $J=9,7$  Гц, 1H), 7,33 (дд,  $J=14,3, 7,9$  Гц, 1H), 7,17-6,88 (м, 4H), 3,89 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,92 (т,  $J=11,4$  Гц, 2H), 2,57 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,79 (с, 1H), 1,63 (д,  $J=11,2$  Гц, 2H), 1,24 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 370,3  $[M+H]^+$ .

**Пример 58. Получение 3-хлоро-5-((1-(5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)бензонитрила (Соединение 117)**

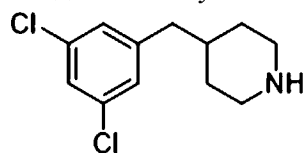


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата



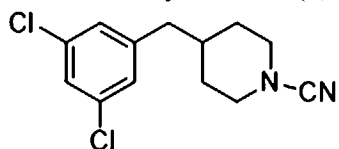
Раствор *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 17,8 ммоль) и 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (35,6 мл, 17,8 ммоль, 0,5 М) перемешивали при 65 °C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °C и добавляли к раствору 1-бром-3,5-дихлорбензола (4 г, 17,8 ммоль), карбоната калия (3,2 г, 23,1 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (726 мг, 0,89 ммоль) в *N,N*--диметилформамиде/воде (30 мл/30 мл) при 25 °C. Полученную смесь нагревали при 60 °C в течение 20 часов. Реакцию гасили 1 *н.* раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали рассолом (20 мл x 3). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 50/1 до 30/1) с получением *трет*-бутил 4-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 10,2 ммоль, 57%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 288,1 [M-56+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Получение гидрохлоридной соли 4-(3,5-дихлорбензил) пиперидина

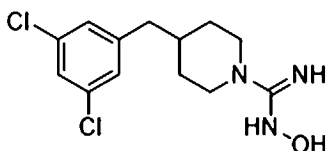


Раствор *трет*-бутил-4-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (3,4 г, 9,9 ммоль) и 4 *н.* соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (40 мл) перемешивали при 20 °C в течение 3 часов под аргоном. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=15/1) с получением гидрохлоридной соли 4-(3,5-дихлорбензил)пиперидина (2,1 г, 8,61 ммоль, 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 244,1 [M+H]<sup>+</sup>.

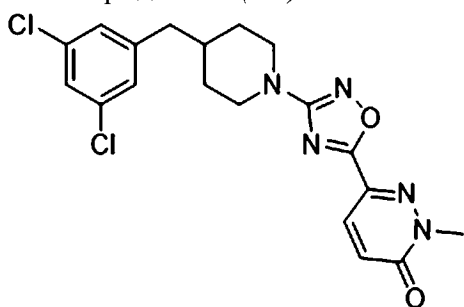
## Этап 3: Получение 4-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-1-карбонитрила



К раствору 4-(3,5-дихлорбензил)пиперидина (2 г, 8,2 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и дихлорметане (20 мл) в атмосфере аргона добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (3,17 г, 24,6 ммоль) и бромистый циан (868 мг, 8,2 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь промывали водой (20 мл x 2), а затем рассолом (20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-1-карбонитрила (1,8 г, 6,69 ммоль, 82%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 269,1  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(3,5-дихлорбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида

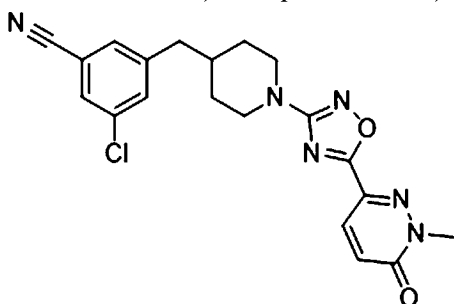
К раствору 4-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-1-карбонитрила (1,7 г, 6,3 ммоль) в этаноле (14 мл) и воде (20 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрохлорид гидроксиламина (869 мг, 12,6 ммоль) и карбонат калия (2,6 г, 18,9 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 часов, а затем при 20 °С в течение 17 часов. Летучие компоненты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли водой (40 мл), затем экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=15/1) с получением 4-(3,5-дихлорбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (1,0 г, 3,31 ммоль, 53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 301,9  $[M+H]^+$ .

Этап 5: Получение 6-(3-(4-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она

Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (458,9 мг, 2,98 ммоль) в тионилхлориде (10 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 80 °С в течение

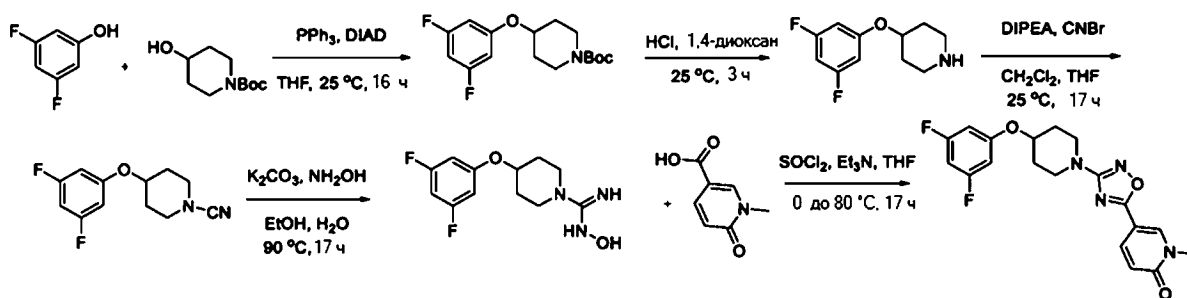
2 часов. Летучие компоненты концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и по каплям добавляли к раствору 4-(3,5-дихлорбензил) -*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (900 мг, 2,98 ммоль) и триэтиламина (903 мг, 8,94 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере аргона при 0 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 17 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*--диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, колонка 21 мм x 250 мм, ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 6-(3-(4-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она в виде желтого твердого вещества (70 мг, 0,17 ммоль, 6%). ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 420,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 6: Получение 3-хлоро-5-((1-(5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)бензонитрила

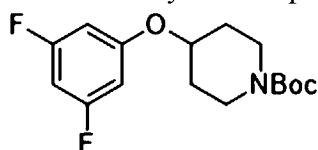


К раствору 6-(3-(4-(3,5-дихлорбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (50 мг, 0,12 ммоль) и цианида цинка (28,2 мг, 0,24 ммоль) в *N, N*--диметилацетамиде (5 мл) при 25 °С был добавлен бис (три-*tert*-бутилфосфин)палладий(0) (61 мг, 0,12 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 160 °С в течение 1 ч при микроволновом облучении. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (8 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 3-хлоро-5-((1-(5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)бензонитрила (5 мг, 0,01 ммоль, 10%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 8,01-7,84 (м, 2H), 7,71 (д, *J*=5,5 Гц, 2H), 7,11 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,90 (д, *J*=12,9 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,92 (т, *J*=11,6 Гц, 2H), 2,62 (д, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,84 (с, 1H), 1,60 (д, *J*=12,3 Гц, 2H), 1,19 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 411,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 59. Получение 5-(3-(4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (Соединение 15)**

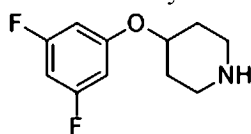


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



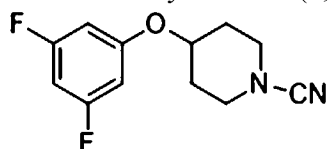
Раствор 3,5-дифторфенола (1,7 г, 13,1 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,9 г, 19,6 ммоль), трифенилфосфина (5,1 г, 19,6 ммоль) и диизопропилазodicарбоксилата (3,9 г, 19,6 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) перемешивали при 25 °С в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтрата очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=50/1) с получением *трет*-бутил 4-(3,5-дифторфенокси) пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 11,2 ммоль, 85% ) как желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 258,2  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидина



Раствор *трет*-бутил-4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (3,4 г, 10,9 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (40 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов под аргоном. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=15/1) с получением 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидина (2,1 г, 9,86 ммоль, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 214,2  $[M+H]^+$ .

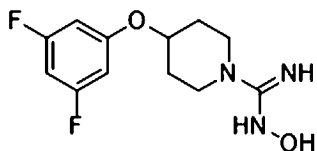
Этап 3: Получение 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбонитрила



К раствору 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидина (2 г, 9,3 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и дихлорметане (20 мл) в атмосфере аргона добавляли *N, N*--диизопропилэтиламин (3,6 г, 27,9 ммоль) и бромистый циан (985 мг, 9,3 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь промывали водой (10 мл  $\times$  2), а затем рассолом (10

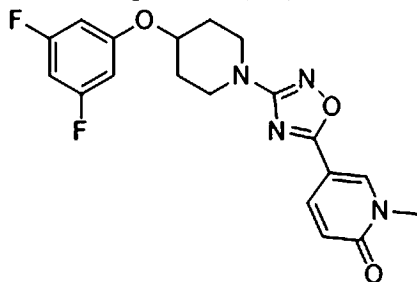
мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбонитрила (1,8 г, 7,56 ммоль, 82%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 239,1  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(3,5-дифторфенокси)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимида



К раствору 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбонитрила (1,7 г, 7,1 ммоль) в этаноле (21 мл) и воде (30 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрохлорид гидроксиламина (980 мг, 14,2 ммоль) и карбонат калия (2,9 г, 21,3 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и при 25°C в течение 17 часов. Летучие компоненты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=15/1) с получением 4-(3,5-дифторфенокси)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимида (1,3 г, 4,79 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 272,2  $[M+H]^+$ .

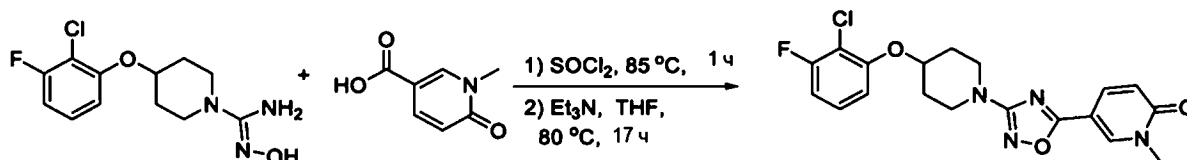
Этап 5: Получение 5-(3-(4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она



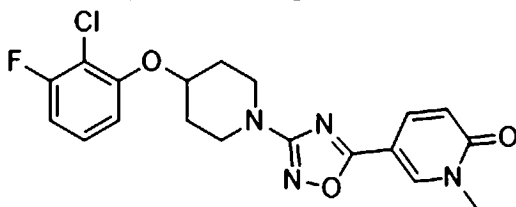
Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (91 мг, 0,59 ммоль) в тионилхлориде (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере аргона. Летучие вещества удаляли в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и по каплям добавляли к раствору 4-(3,5-дифторфенокси)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимида (160 мг, 0,59 ммоль) и триэтиламина (179 мг, 1,77 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) в атмосфере аргона при 0 °C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 17 ч, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 5-(3-(4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (30 мг, 0,077 ммоль, 13%) в виде белого

твёрдого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,67 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J=9,5, 2,4$  Гц, 1H), 6,86-6,71 (м, 3H), 6,53 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 4,82-4,62 (м, 1H), 3,80-3,63 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,30 (с, 2H), 2,10-1,98 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 389,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 60. Получение 5-(3-(4-(2-хлоро-3-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (Соединение 16)**

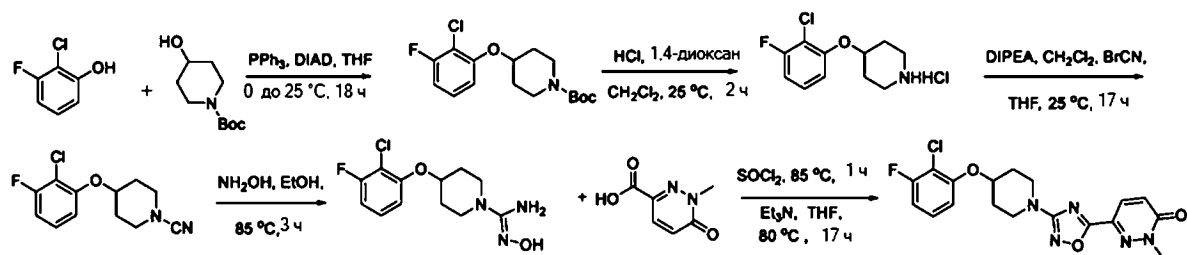


Этап 1: Получение 5-(3-(4-(2-хлоро-3-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она

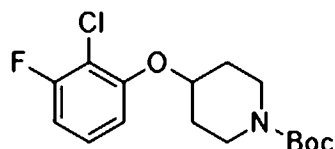


Суспензию 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (199 мг, 1,3 ммоль) в тионилхлориде (10 мл) перемешивали при 85 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли к раствору (*E*)-4-(2-хлор-3-фторфенокси)-*N'*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидида (287 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (303 мг, 3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 17 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (BOSTON pHlex ODS, 10 мкм, 21,2 мм  $\times$  250 мм, ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 5-(3-(4-(2-хлоро-3-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (38,2 мг, 0,095 ммоль, 10%) в виде розового твёрдого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,68 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J=4,8, 2,4$  Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,15 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,01 (т,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,53 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,84-4,80 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,45-3,39 (м, 2H), 2,06-2,01 (м, 2H), 1,80-1,74 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 405,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 61. Получение 6-(3-(4-(2-хлоро-3-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2H)-она (Соединение 112)**

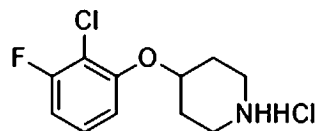


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



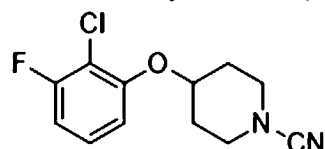
К раствору 2-хлор-3-фторфенола (5,1 г, 35 ммоль), *трет*-бутил-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (7,04 г, 35 ммоль) и трифенилфосфина (11 г, 42 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (8,48 г, 42 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и добавляли петролейный эфир (250 мл). Полученный осадок фильтровали, и фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=17/1) с получением *трет*-бутил-4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого масла (9,4 г, 28,6 ммоль, 82%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 274,0  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин гидрохлорида



Раствор *трет*-бутил-4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (9,9 г, 30,1 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (30 мл, 4 н.) в дихлорметане (30 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (100 мл). Образовавшийся осадок фильтровали с получением гидрохлорида 4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидина (5,8 г, 21,8 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 230,1  $[M+H]^+$ .

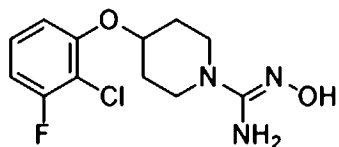
Этап 3: Получение 4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбонитрила



К раствору гидрохлорида 4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидина (5,78 г, 21,8 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) и дихлорметане (80 мл) в атмосфере аргона добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (8,44 г, 65,4 ммоль) и бромистый циан (2,31 г, 21,8 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Реакционную

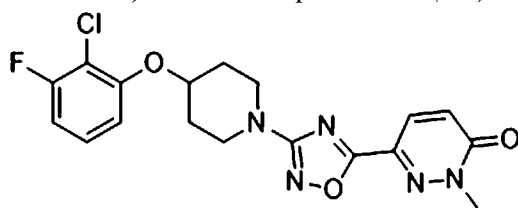
смесь промывали водой (80 мл x 2), а затем рассолом (40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбонитрила (5,5 г, 21,7 ммоль, 99%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 255,1  $[M+H]^+$ . Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 4: Получение (*E*)-4-(2-хлор-3-фторфенокси)-*N'*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида.



К раствору 4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-карбонитрила (2,9 г, 11,4 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли гидроксилламин (1,13 г, 34,3 ммоль, 50% в воде). Смесь перемешивали при 85 °С в течение 3 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/аммиак в метаноле (7 *N*) = 55/45) с получением (*E*)-4-(2-хлор-3-фторфенокси)-*N'*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (2,1 г, 7,3 ммоль, 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 288,1  $[M+H]^+$ .

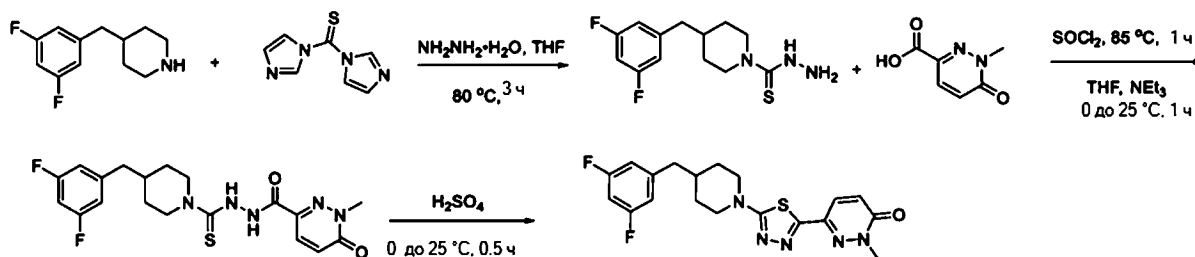
Этап 5: Получение 6-(3-(4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она



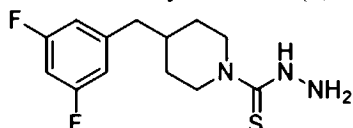
Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 1,3 ммоль) в тионилхлориде (10 мл) перемешивали при 85 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли к раствору (*E*)-4-(2-хлор-3-фторфенокси)-*N'*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (287 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (303 мг, 3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере аргона при 0 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 17 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (BOSTON pHlex ODS, 10 мкм, 21,2 мм × 250 мм, ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 6-(3-(4-(2-хлор-3-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (64,3 мг, 0,16 ммоль, 16%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 7,97 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,16 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,12 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,02 (т, *J*=8,6 Гц, 1H), 4,86-4,82 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,72-3,66 (м, 2H), 3,49-3,43 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 2H), 1,82-1,74 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 406,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 62. Получение 6-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-**

**тиадиазол-2-ил)-2-метилпиридазин-3(2H)-она (Соединение 121)**

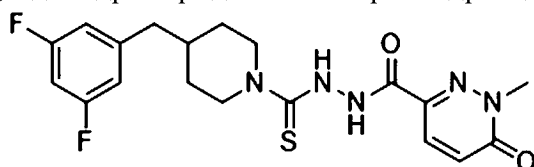


Этап 1: Получение 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карботиогидразид



К раствору ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона (1,25 г, 7 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин (1,48 г, 7 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов, затем добавляли гидразингидрат (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карботиогидразида (1,9 г, 6,7 ммоль, 95%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 286,2  $[M+H]^+$ .

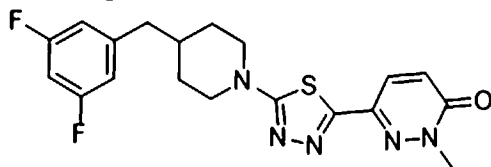
Этап 2: Получение *N'*-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонотиоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбогидразида



Суспензию 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 1,3 ммоль) в тионилхлориде (15 мл) перемешивали при 85 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли к раствору 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карботиогидразида (285 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (303 мг, 3 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали, выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/аммиак в метаноле (7 н.) = 50/1) с получением *N'*-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонотиоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбогидразида (190 мг, 0,45 ммоль, 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)

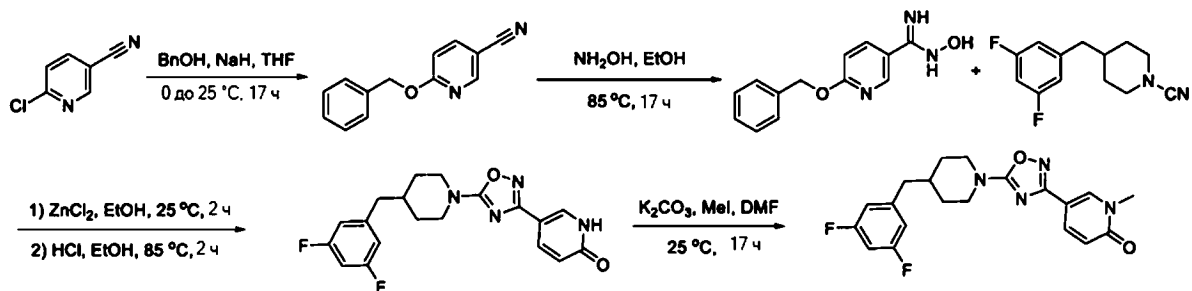
$m/z$ : 422,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 6-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-метилпиридазин-3(2H)-она

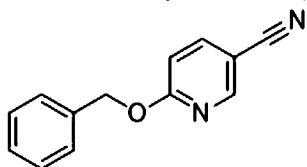


Раствор  $N'$ -(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонотиоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбогидразида (140 мг, 0,33 ммоль) и концентрированной серной кислоты (2,5 мл) перемешивали при 0 °С и нагревали до 25 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве  $N,N$ -диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 6-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-метилпиридазин-3(2H)-она (48 мг, 0,12 ммоль, 36%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,00 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=9,6$  Гц, 2H), 6,97 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,93 (д,  $J=9,2$  Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,21-3,15 (м, 2H), 2,60 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,90-1,85 (м, 1H), 1,67 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 1,34-1,24 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 404,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 63. Получение 5-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-метилпиперидин-2(1H)-она (Соединение 21)**



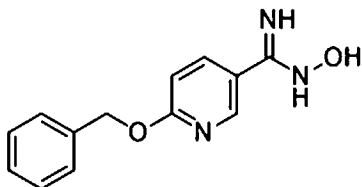
Этап 1: Получение 6-(бензилокси)никотинитрила



К раствору бензилового спирта (8,61 г, 79,8 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (3,19 г, 79,8 ммоль, 60% в минеральном масле). Через 30 минут добавляли 6-хлорникотинитрил (10,0 г, 72,5 ммоль) и раствор перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл) и

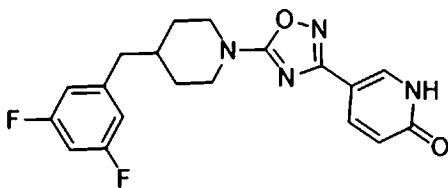
нейтрализовали до pH 7 концентрированной соляной кислотой (2 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 5/1) с получением 6-(бензилокси)никотинитрила (14,0 г, 66,7 ммоль, 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 211,1  $[M+H]^+$ .

Шаг 2: Получение 6-(бензилокси)-*N*-гидроксиникотинамидина.



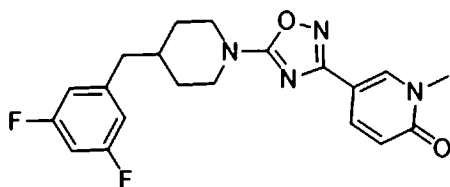
Раствор 6-(бензилокси)никотинитрила (1,00 г, 4,76 ммоль) и гидроксиламина (2 мл, 50% в воде) в этаноле (20 мл) нагревали до 85 °С в течение 17 часов. Смесь концентрировали с получением 6-(бензилокси)-*N*-гидроксиникотинамидина (1,16 г, 4,76 ммоль, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 244,2  $[M+H]^+$ . Этот материал был использован на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 3: Получение 5-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



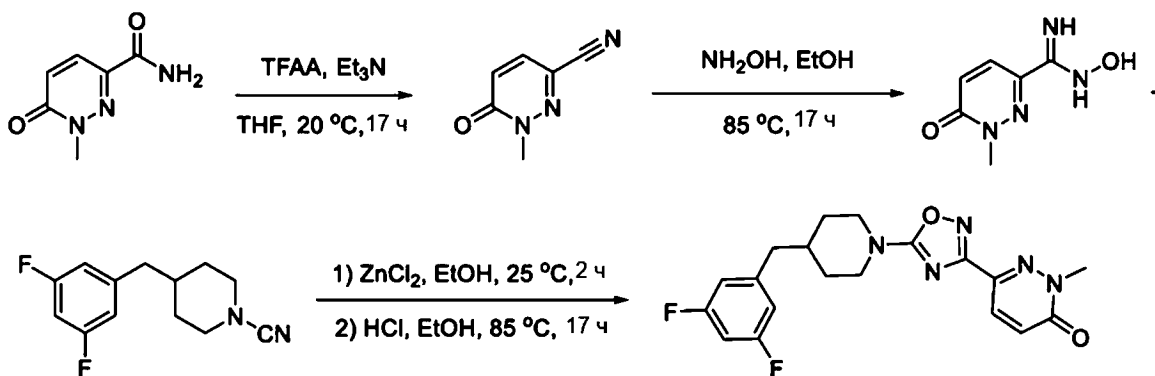
К раствору 6-(бензилокси)-*N*-гидроксиникотинамидина (309 мг, 1,27 ммоль) и 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила (300 мг, 1,27 ммоль) в этаноле (10 мл) при 25 °С добавляли хлорид цинка (346 мг, 2,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем добавляли концентрированную соляную кислоту (0,5 мл) и раствор нагревали до 85 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка SunFire Prep C18, 10 мкм, 19 мм x 250 мм, 40-50% в течение 7 минут при 2 мл/мин, ацетонитрил/0,05% водной трифторуксусной кислоты) с получением 5-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (20 мг, 0,053 ммоль, 4%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  12,04 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,05 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 6,43 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,01 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 3,10 (т,  $J=12,4$  Гц, 2H), 2,58 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 1,83-1,84 (м, 1H), 1,64 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 1,19-1,27 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 373,2  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 5-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она

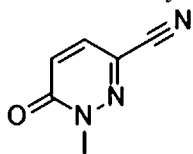


Смесь 5-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2(1H)-она (350 мг, 0,94 ммоль), карбоната калия (260 мг, 1,88 ммоль) и йодметана (267 мг, 1,88 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Sunfire Prep C18, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 40%-50%, 7 мин), с получением 5-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (81 мг, 0,21 ммоль, 22%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 8,30 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=9,6 Гц, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,02-7,07 (м, 1H), 7,05 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,97 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 6,48 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,02 (д, *J*=12,8 Гц, 2H), 3,51 (с, 1H), 3,12 (т, *J*=10,8 Гц, 2H), 2,59 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,82-1,88 (м, 1H), 1,66 (д, *J*=12,0 Гц, 2H), 1,18-1,29 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 387,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 64. Получение 6-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилпиридазин-3(2H)-она (Соединение 122)**

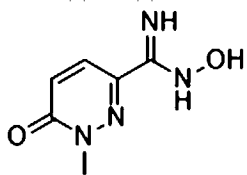


Этап 1: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазине-3-карбонитрила



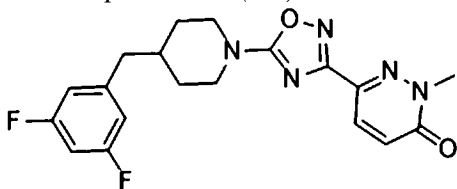
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида (600 мг, 0,31 ммоль) и трифторуксусного ангидрида (1,65 г, 7,84 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (1,98 г, 19,6 ммоль). Раствор перемешивали при 20 °С в течение 17 часов, затем его концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 5/1 до 1/1) с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбонитрила (520 мг, 3,85 ммоль, 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 136,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение *N*-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксимидамида



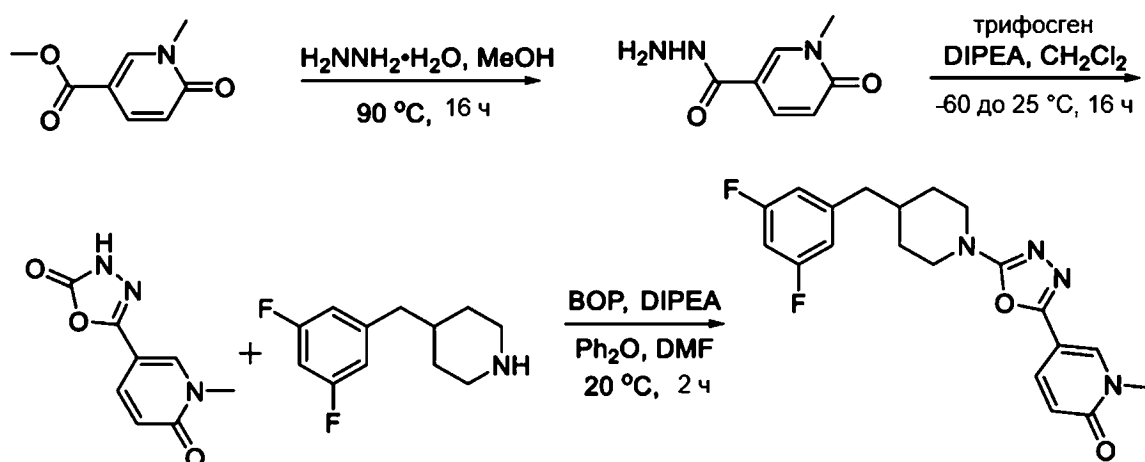
Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбонитрила (480 мг, 3,56 ммоль) и гидроксилamina (50% в воде, 2 мл) в этаноле (15 мл) нагревали до 85 °С в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением *N*-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксимидамида в виде белого твердого вещества (597 мг, 3,56 ммоль, 100%). ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 169,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 3: Получение 6-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она

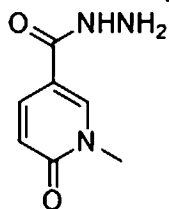


К раствору *N*-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксимидамида (170 мг, 1,02 ммоль) и 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила (200 мг, 0,84 ммоль) в этаноле (10 мл) при 25 °С добавляли хлорид цинка (229 мг, 1,68 ммоль). Раствор перемешивали при 25 °С в течение 2 часов, затем добавляли концентрированную соляную кислоту (0,6 мл) и раствор нагревали до 85 °С в течение 17 часов. Раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Sunfire Prep C18, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 40%-50%, 8 мин), с получением 6-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она в виде белого твердого вещества (157 мг, 0,41 ммоль, 48%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 7,82 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,02-7,08 (м, 2H), 6,94-6,99 (м, 2H), 4,03 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,14 (тд, *J*=13,2 Гц, *J*=2,8 Гц, 2H), 2,59 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,84-1,89 (м, 1H), 1,67 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 1,19-1,30 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 388,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 65. Получение 5-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-метилпиперидин-2(1*H*)-она (Соединение 19)**

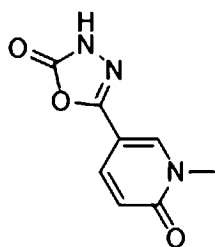


Этап 1: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбогидразид



К раствору метил 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (3,0 г, 17,9 ммоль) в метаноле (20 мл) при 20 °С добавляли моногидрат гидразина (5 мл). Смесь нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали метанолом и сушили с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбогидразида (2,1 г, 70%) в виде белого твердого вещества. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

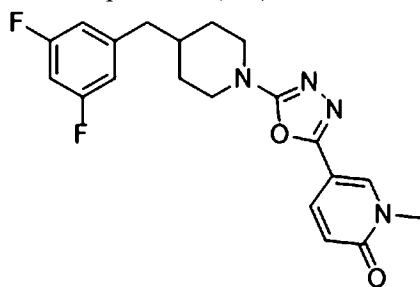
Этап 2: Получение 5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она



К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбогидразида (1,0 г, 5,99 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,55 г, 11,97 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли раствор трифосгена (1,93 г, 6,58 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Твердое вещество фильтровали и промывали дихлорметаном с получением 5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (0,48 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

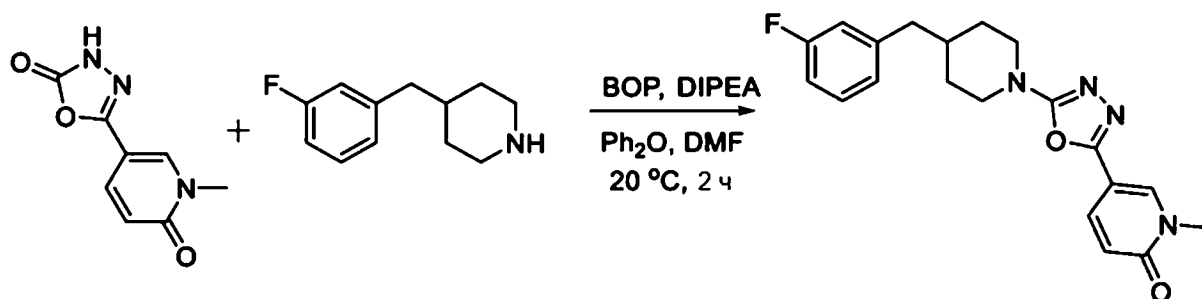
Этап 3: Получение 5-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-

ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она

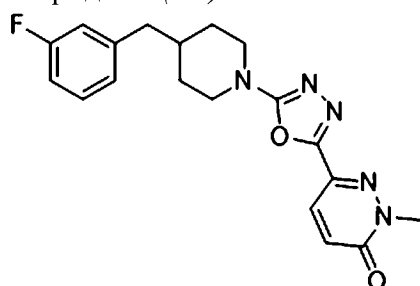


К раствору 5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (240 мг, 1,24 ммоль), 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (525 мг, 2,49 ммоль), (бензотриазолилокси)трис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфата (605 мг, 1,37) и дифенилового эфира (423 мг, 2,49 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (6 мл) при 20 °С добавляли диизопропилэтиламин (321 мг, 2,49 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (50 мл), а затем рассолом (50 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 5-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он (134 мг, 0,347 ммоль, 26%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,08-6,96 (м, 3H), 6,52 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,92 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,51(с, 3H), 3,05-2,99 (м, 2H), 2,59 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,84-1,80 (м, 1H), 1,64 (д, *J*=11,6 Гц, 2H), 1,31-1,22 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 387,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 66. Получение 5-(5-(4-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (Соединение 18)**

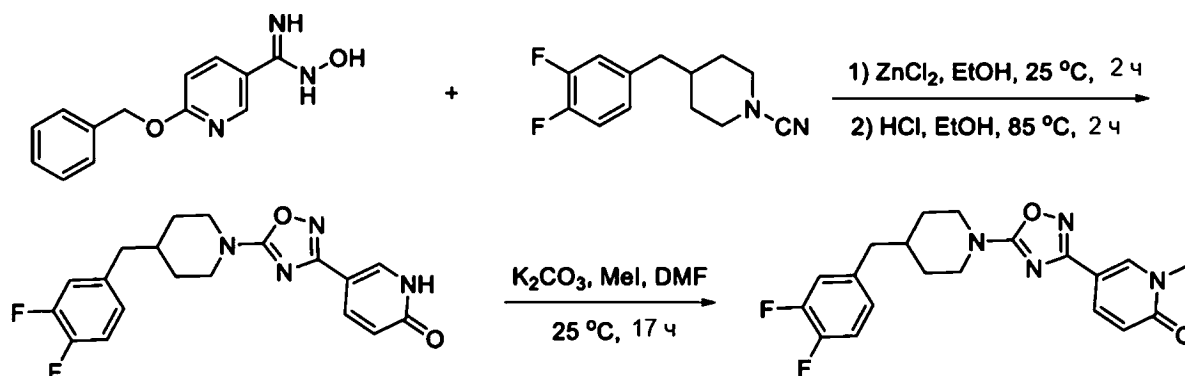


Этап 1: Получение 5-(5-(4-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она

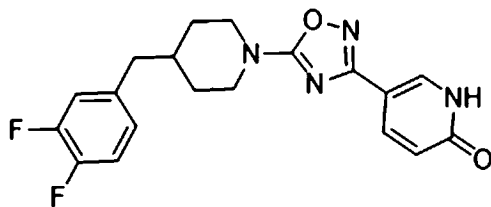


К раствору 5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (240 мг, 1,24 ммоль), 4-(3-фторбензил)пиперидина (480 мг, 2,49 ммоль), (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфата (605 мг, 1,37) и дифенилового эфира (423 мг, 2,49 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) добавляли диизопропилэтиламин (321 мг, 2,49 ммоль) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (50 мл), а затем рассолом (50 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве метанола и очищали хиральной ВЭЖХ (SFC-80, Ad 20×250 мм, колонка 10 мкМ:CO<sub>2</sub>/0,2% аммиак в метаноле, 75/25) с получением 5-(5-(4-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (43,6 мг, 0,118 ммоль, 9%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 8,39 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,34 (к, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,06-7,01 (м, 3H), 6,52 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,92 (д, *J*=12,8 Гц, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,01 (т, *J*=11,8 Гц, 2H), 2,58 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,81-1,77 (м, 1H), 1,65 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 1,31-1,21 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 369,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 67 Получение 5-(5-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (Соединение 20)**



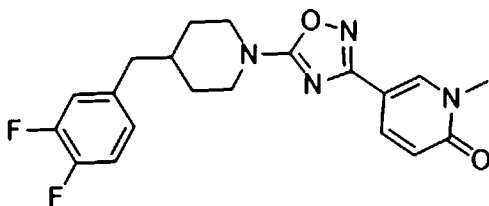
Этап 1: Получение 5-(5-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2(1H)-она



К раствору 6-(бензилокси)-*N*-гидроксиинкотинамида (1,44 г, 5,93 ммоль) и 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила (1,40 г, 5,93 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли хлорид цинка (1,62 г, 11,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов, затем добавляли концентрированную соляную кислоту (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 85 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в

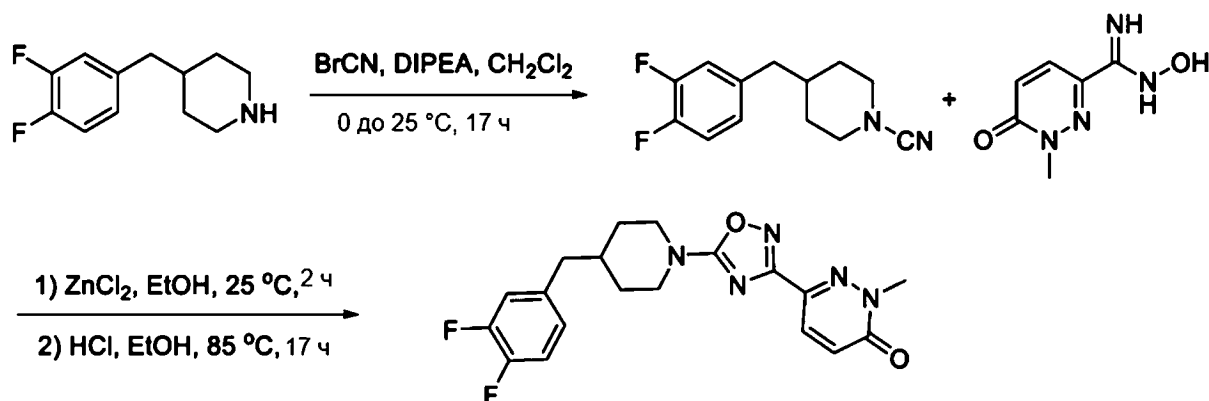
вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18, 10 мкм, 19×250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусной кислоты) -ацетонитрил]; В%: 40-50%, 7 мин), с получением 5-(5-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (270 мг, 0,73 ммоль, 12%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 12,04 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77-7,85 (м, 1H), 7,26-7,38 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,43 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,00 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,09 (т, *J*=10,4 Гц, 2H), 2,55 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,64 (д, *J*=11,6 Гц, 2H), 1,17-1,27 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 373,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение 5-(5-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она

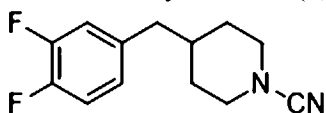


Смесь 5-(5-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (200 мг, 0,54 ммоль), карбоната калия (149 мг, 1,08 ммоль) и йодметан (153 мг, 1,08 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18, 10 мкм, 19×250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусной кислоты) -ацетонитрил]; В%: 40-50%, 7 мин) с получением 5-(5-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она в виде белого твердого вещества (120 мг, 0,31 ммоль, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J*=9,6 Гц, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,26-7,38 (м, 2H), 7,02-7,05 (м, 1H), 6,48 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,02 (д, *J*=12,8 Гц, 2H), 3,51 (с, 1H), 3,12 (дт, *J*=12,4 Гц, *J*=2,0 Гц, 2H), 2,55 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 1,77-1,83 (м, 1H), 1,66 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 1,18-1,28 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 387,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 68** Получение 6-(5-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (Соединение 123)

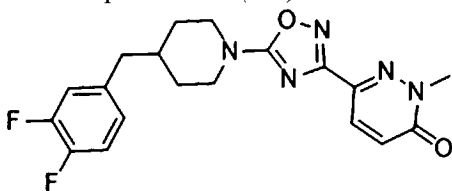


Этап 1: Получение 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила



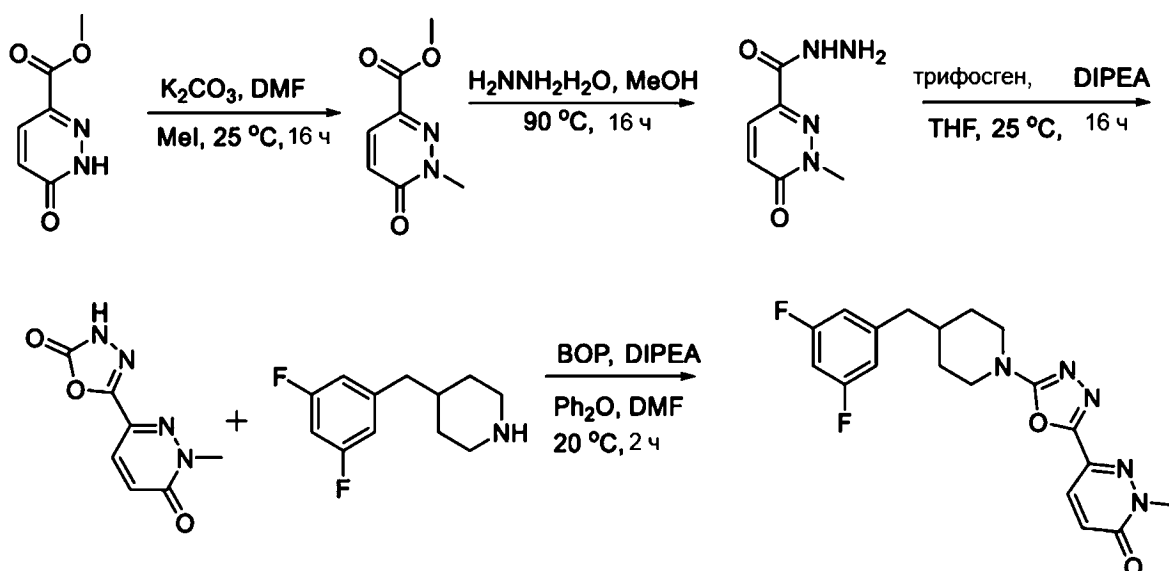
К раствору 4-(3,4-дифторбензил)пиперидина (2,11 г, 10,0 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0 °С добавляли бромистый циан (1,59 г, 15,0 ммоль) и *N, N*--диизопропилэтиламин (2,58 г, 20,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 3/1) с получением 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила (1,8 г, 7,63 ммоль, 76%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 237,1 [*M*+*H*]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение 6-(5-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она

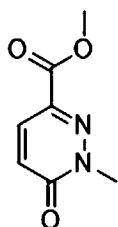


К раствору *N*-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксимида (257 мг, 1,53 ммоль) и 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила (300 мг, 1,27 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли хлорид цинка (346 мг, 2,54 ммоль). Раствор перемешивали при 25 °С в течение 2 часов, затем добавляли концентрированную соляную кислоту (0,7 мл). Раствор нагревали до 85 °С в течение 17 часов. Раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Sunfire prep C18, 10 мкм, 19×250 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил]; В%: 40-50%, 8 мин), с получением 6-(5-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она в виде белого твердого вещества (251 мг, 0,65 ммоль, 51%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 7,82 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,27-7,38 (м, 2H), 7,05 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 4,03 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,13 (т, *J*=11,2 Гц, 2H), 2,55 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,79-1,84 (м, 1H), 1,67 (д, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,18-1,29 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 388,2 [*M*+*H*]<sup>+</sup>.

**Пример 69** Получение 6-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (Соединение 118)

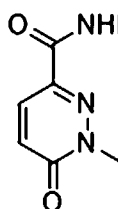


Этап 1: Получение метил 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата



К раствору метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (10 г, 64,9 ммоль) и карбоната калия (17,9 г, 130 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (100 мл) добавляли при 25 °С. иодметан (9,2 г, 64,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали водой (200 мл) и водным раствором хлорида натрия (200 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/2) с получением метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (4,2 г, 25,0 ммоль, 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 169,0  $[M+H]^+$ .

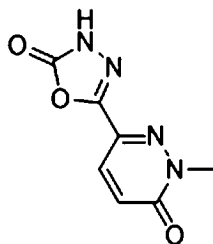
Этап 2: Получение 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазине-3-карбогидразида



К раствору метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилата (3,6 г, 21,4 ммоль) в метаноле (20 мл) при 20 °С добавляли моногидрат гидразина (5 мл). Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали 4 часа. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и фильтровали. Твердое вещество промывали метанолом и сушили с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбогидразида (1,9 г, 11,3 ммоль, 53%) в виде белого твердого

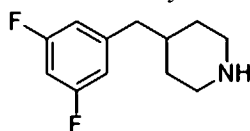
вещества.

Этап 3: Получение 5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она



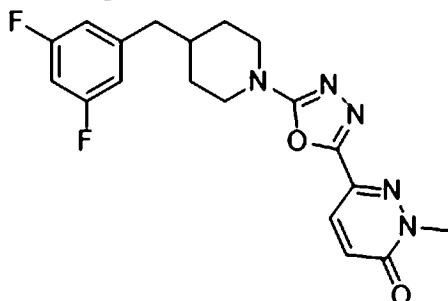
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбогидразида (1,7 г, 10,1 ммоль) и диизопропилэтиламина (2,61 г, 20,2 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли раствор трифосгена (3,27 г, 11,13 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов и фильтровали. Твердое вещество промывали дихлорметаном, получая 5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (1,5 г) в виде белого твердого вещества. Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 195,0  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина



Раствор *трет*-бутил-4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 8,03 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (12,0 мл, 48,0 ммоль, 4 М) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растворяли в дихлорметане (50 мл) и промывали водным бикарбонатом натрия (50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин (1,5 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 212,3  $[M+H]^+$ .

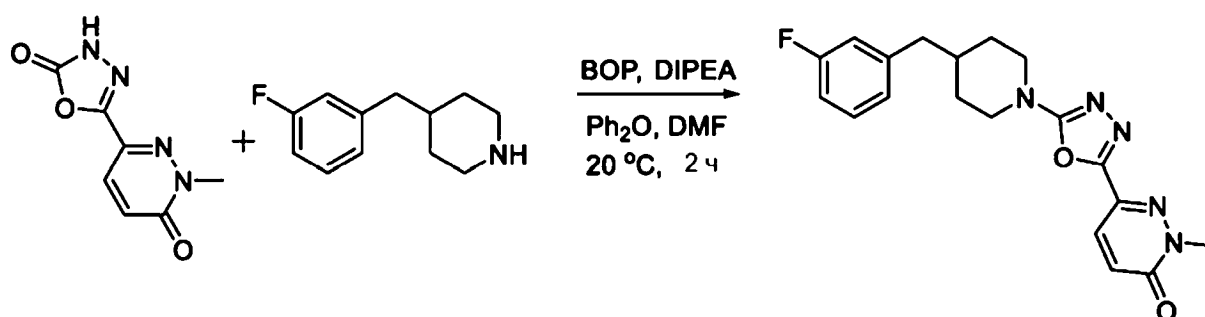
Этап 5: Получение 6-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-метилпиридазин-3(2H)-она



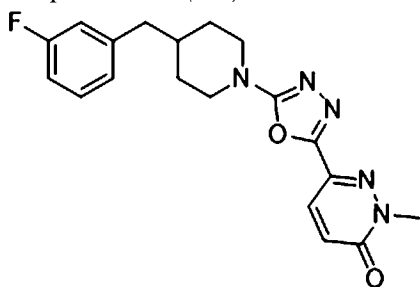
К раствору 5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (100 мг, 0,515 ммоль), 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (218 мг, 1,03 ммоль), (бензотриазолилокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфата (251 мг, 0,567) и дифенилового эфира (175 мг, 1,03 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) при 20 °С

добавляли диизопропилэтиламин (133 мг, 1,03 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (50 мл), а затем рассолом (50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 6-(5-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (42,8 мг, 0,111 ммоль, 11%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,09-6,96 (м, 4H), 3,92 (д, *J*=12,4 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,10-3,04 (м, 2H), 2,59 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,86-1,81 (м, 1H), 1,66 (д, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,31-1,21 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 388,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 70 Получение 6-(5-(4-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (Соединение 119)**



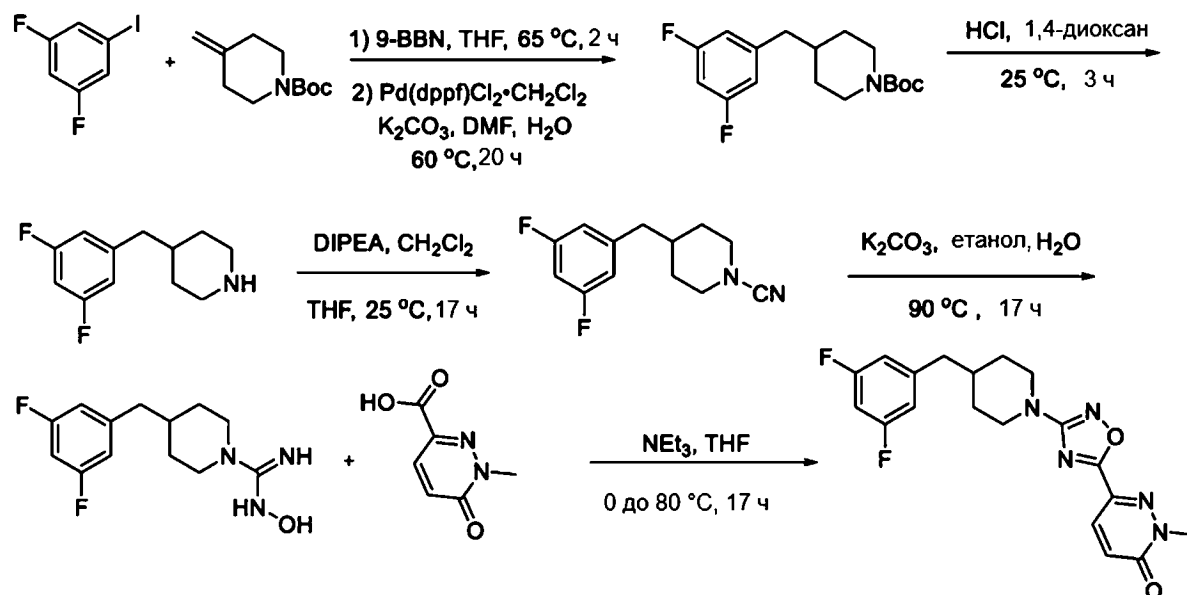
Этап 1: Получение 6-(5-(4-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она



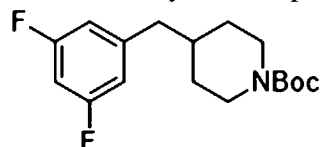
К раствору 5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-она (200 мг, 1,03 ммоль), 4-(3-фторбензил)пиперидина (398 мг, 2,06 ммоль), (бензотриазолилокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфата (502 мг, 1,13) и дифенилового эфира (350 мг, 2,06 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (6 мл) при 20 °С добавляли диизопропилэтиламин (266 мг, 2,06 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов, а затем разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), затем рассолом (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 6-(5-(4-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (87,5

мг, 0,237 ммоль, 23%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,93 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,34 (к,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 4H), 3,92 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,07 (т,  $J=11,4$  Гц, 2H), 2,57 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,82-1,80 (м, 1H), 1,67 (д,  $J=12,4$  Гц, 2H), 1,31-1,21 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 370,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 71 Получение 6-(3-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2H)-она (Соединение 115)**

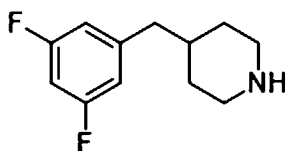


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



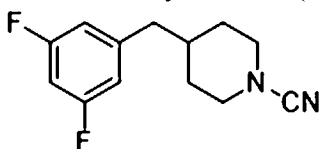
К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (100 мл, 50 ммоль, 0,5 М) при 25°C добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилат (9,9 г, 50 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 65 °C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °C и добавляли к раствору 1,3-дифтор-5-йодбензола (12,0 г, 50 ммоль), карбоната калия (8,98 г, 65 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида дихлорметанового комплекса (2,0 г, 2,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (80 мл/8 мл). Полученную смесь нагревали при 60 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (800 мл) и промывали рассолом (500 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 60/1 до 50/1) с получением *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (8,0 г, 25,7 ммоль, 52%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 256,3  $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина



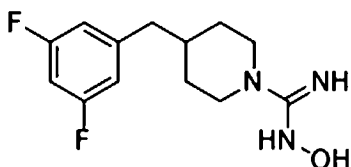
Раствор *трет*-бутил-4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (8 г, 25,7 ммоль) в соляной кислоте в 1,4-диоксане (20 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (5,2 г, 24,6 ммоль, 96%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 212,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила



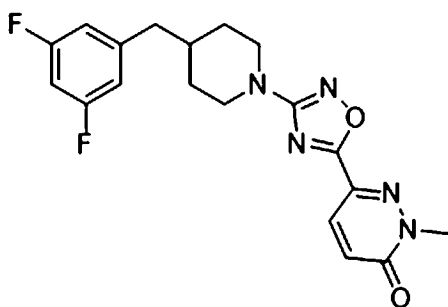
К раствору 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (5,0 г, 23,7 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) и дихлорметане (40 мл) в атмосфере аргона добавляли *N, N*--диизопропилэтиламин (9,2 г, 71,1 ммоль) и бромистый циан (2,5 г, 23,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь промывали водой (40 мл  $\times$  2), а затем рассолом (40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрил (4,8 г, неочищенный) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 237,1  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбосимидамида



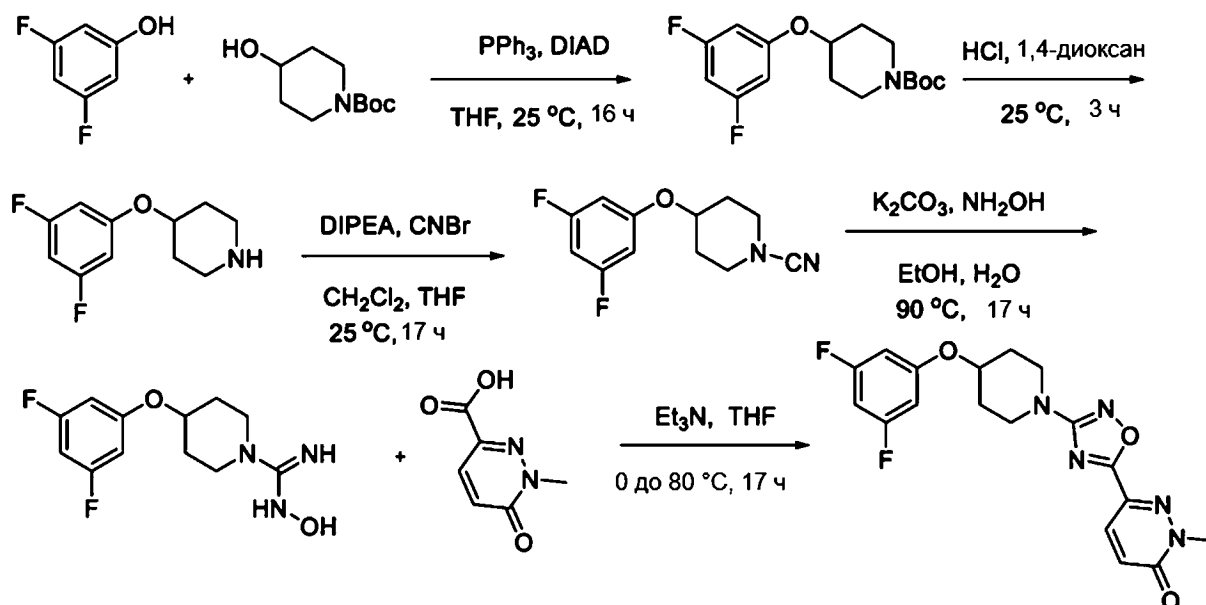
К раствору 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила (4,7 г, 19,9 ммоль) в этаноле (35 мл) и воде (50 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрохлорид гидроксиламина (2,7 г, 39,8 ммоль) и карбонат калия (8,2 г, 59,7 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 ч, затем охлаждали до 25 °С. Через 17 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный материал обрабатывали водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=30/1) с получением 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбосимидамида (1,1 г, 4,1 ммоль, 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 270,1  $[M+H]^+$ .

Этап 5: Получение 6-(3-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она

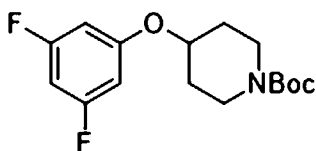


Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (114 мг, 0,74 ммоль) в тионилхлориде (8 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и по каплям добавляли к раствору 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимида (200 мг, 0,74 ммоль) и триэтиламина (224 мг, 2,22 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0 °C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 80°C в течение 17 часов, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 6-(3-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она в виде белого твердого вещества (16,9 мг, 0,04 ммоль, 6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,18-6,91 (м, 4H), 3,90 (д, *J*=12,8 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,92 (т, *J*=12,0 Гц, 2H), 2,58 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,82 (с, 1H), 1,62 (д, *J*=13,0 Гц, 2H), 1,23 (д, *J*=8,2 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 388,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 72. Получение 6-(3-(4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (Соединение 111)**

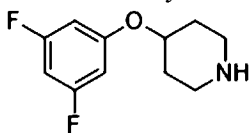


Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата

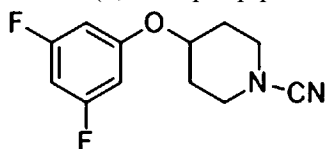


Раствор 3,5-дифторфенола (1,7 г, 13,1 ммоль), *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,9 г, 19,6 ммоль), трифенилфосфина (5,1 г, 19,6 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (3,9 г, 19,6 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=50/1) с получением *трет*-бутил 4-(3,5-дифторфеноксипиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 11,2 ммоль, 85%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 258,2  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3,5-дифторфеноксипиперидина

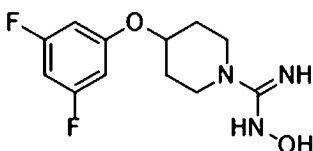


Раствор *трет*-бутил-4-(3,5-дифторфеноксипиперидин-1-карбоксилата (3,4 г, 10,9 ммоль) и 4 н. соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (40 мл) перемешивали при 25 °C в течение 3 часов под аргоном. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=15/1) с получением 4-(3,5-дифторфеноксипиперидина (2,1 г, 9,86 ммоль, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 214,2  $[M+H]^+$ . Этап 3: Получение 4-(3,5-дифторфеноксипиперидин-1-карбонитрила



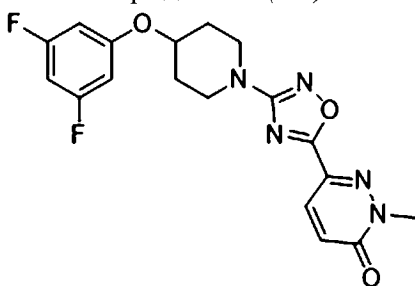
К раствору 4-(3,5-дифторфеноксипиперидина (2 г, 9,3 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и дихлорметане (20 мл) в атмосфере аргона добавляли *N, N*--диизопропилэтиламин (3,6 г, 27,9 ммоль) и бромистый циан (985 мг, 9,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 17 часов. Реакционный раствор промывали водой (10 мл  $\times$  2), а затем рассолом (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3,5-дифторфеноксипиперидин-1-карбонитрила (1,8 г, 7,56 ммоль, 82%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 239,1  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(3,5-дифторфеноксипиперидин-1-карбоксимидамида



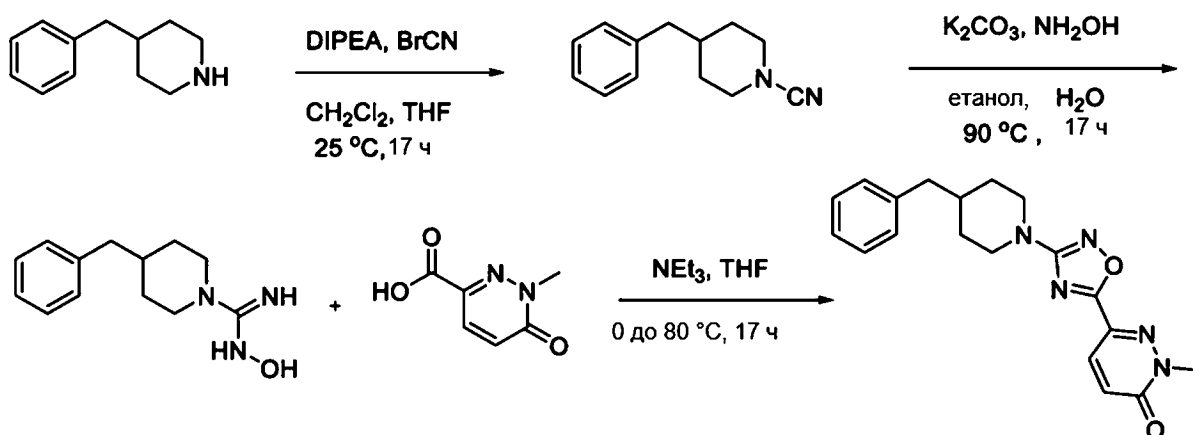
К раствору 4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-карбонитрила (1,7 г, 7,1 ммоль) в этаноле (21 мл) и воде (30 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрохлорид гидроксиламина (980 мг, 14,2 ммоль) и карбонат калия (2,9 г, 21,3 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и при 25°C в течение 17 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=15/1) с получением 4-(3,5-дифторфенокси)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (1,3 г, 4,79 ммоль, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 272,2  $[M+H]^+$ .

Этап 5: Получение 6-(3-(4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она

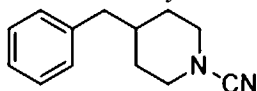


Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (91 мг, 0,59 ммоль) и тионилхлорида (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и по каплям добавляли к раствору 4-(3,5-дифторфенокси)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (160 мг, 0,59 ммоль) и триэтиламина (179 мг, 1,77 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) в атмосфере аргона при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 17 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 6-(3-(4-(3,5-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (47 мг, 0,12 ммоль, 21%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,97 (д,  $J=9,7$  Гц, 1H), 7,11 (д,  $J=9,7$  Гц, 1H), 6,88-6,69 (м, 3H), 4,81-4,60 (м, 1H), 3,84-3,61 (м, 5H), 3,46-3,37 (м, 2H), 2,05 (дд,  $J=12,3, 5,6$  Гц, 2H), 1,77-1,60 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 389,9  $[M+H]^+$ .

**Пример 73. Получение 6-(3-(4-бензилпиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (Соединение 113)**

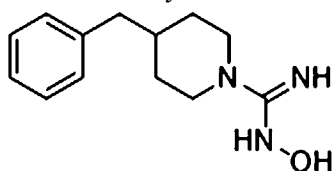


Этап 1: Получение 4-бензилпиперидин-1-карбонитрила



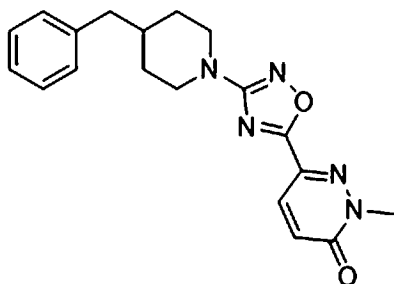
К раствору 4-бензилпиперидина (3,0 г, 17,1 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) и дихлорметане (30 мл) в атмосфере аргона добавляли *N, N*--диизопропилэтиламин (5,2 г, 51,3 ммоль) и бромистый циан (1,8 г, 17,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водой (40 мл) и рассолом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный 4-бензилпиперидин-1-карбонитрил (2,8 г, неочищенный) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 201,2  $[M+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-бензил-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида



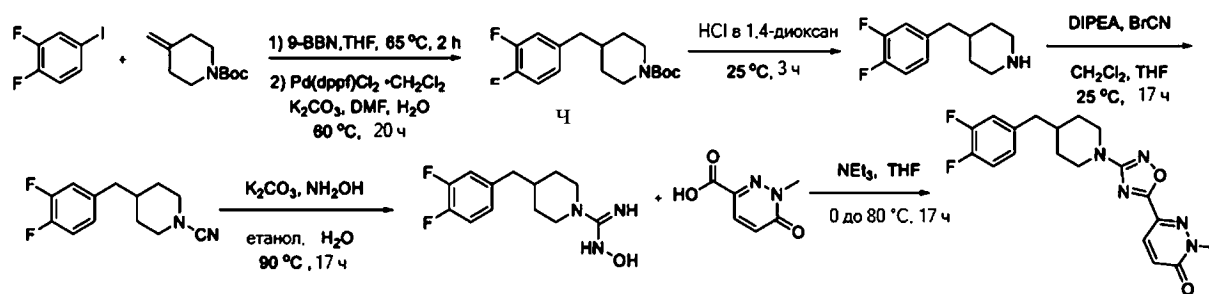
К раствору 4-бензилпиперидин-1-карбонитрила (2,7 г, 13,5 ммоль) в этаноле (35 мл) и воде (50 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрохлорид гидроксиламина (1,9 г, 27,0 ммоль) и карбонат калия (5,6 г, 40,5 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 часов, затем охлаждали до 25 °С и перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли водой (40 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением 4-бензил-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (0,9 г, 3,9 ммоль, 29%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 234,2  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 6-(3-(4-бензилпиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она

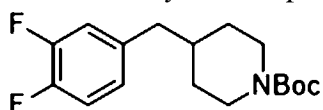


К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (132 мг, 0,86 ммоль) в тионилхлориде (8 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (132 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенный остаток в тетрагидрофуране (5 мл) по каплям добавляли к раствору 4-бензил-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимида (200 мг, 0,86 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) в атмосфере аргона при 0°C и добавляли триэтиламин (261 ммоль, 2,58 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 17 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 6-(3-(4-бензилпиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (30 мг, 0,08 ммоль, 10%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 7,95 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 2H), 7,19 (д, *J*=7,9 Гц, 3H), 7,10 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 3,89 (д, *J*=13,1 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,91 (т, *J*=11,4 Гц, 2H), 2,54 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,76 (с, 1H), 1,65 (д, *J*=13,0 Гц, 2H), 1,24 (т, *J*=10,0 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 352,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 74 Получение 6-(3-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (Соединение 116)**



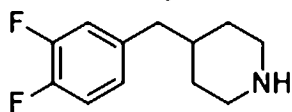
Этап 1. Получение *трет*-бутил-4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (100 мл, 50 ммоль, 0,5 М) при 25°C добавляли *трет*-бутил-4-метиленипиперидин-1-карбоксилат (9,9 г, 50 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °C и добавляли к раствору 1,2-дифтор-4-иодбензола (12,0 г, 50 ммоль), карбоната калия

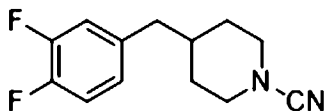
(8,98 г, 65 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (2,0 г, 2,5 ммоль) в *N, N*--диметилформамиде/воде (80 мл/8 мл) при 25 °С. Реакционную смесь нагревали при 60°С в течение 20 часов, затем добавляли 1 *n.* раствор гидроксида натрия и перемешивали при 25°С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (800 мл) и промывали солевым раствором (500 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (7,5 г, 24,1 ммоль, 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 256,0  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3,4-дифторбензил)пиперидина



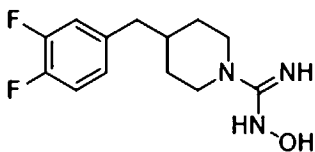
Раствор *трет*-бутил-4- (3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (7,3 г, 23,5 ммоль) в соляной кислоте в 1,4-диоксане (20 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением 4- (3,4-дифторбензил)пиперидина (4,2 г, 19,9 ммоль, 86%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 212,3  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила



К раствору 4-(3,4-дифторбензил)пиперидина (2 г, 9,48 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и дихлорметане (20 мл) в атмосфере аргона добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (3,7 г, 28,4 ммоль) и бромид циана (1,0 г, 9,48 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь промывали водой (30 мл × 2) и рассолом (20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный 4- (3,4-дифторбензил) пиперидин-1-карбонитрил (1,9 г, неочищенный) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 237,3  $[M+H]^+$ .

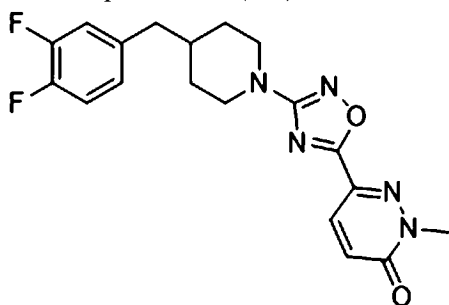
Этап 4: Получение 4-(3,4-дифторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбосимидамида



К раствору 4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила (1,9 г, 8,05 ммоль) в этаноле (14 мл) и воде (20 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрохлорид гидроксиламина (1,1 г, 16,1 ммоль) и карбонат калия (3,3 г, 24,1 ммоль). Смесь перемешивали при 90°С в

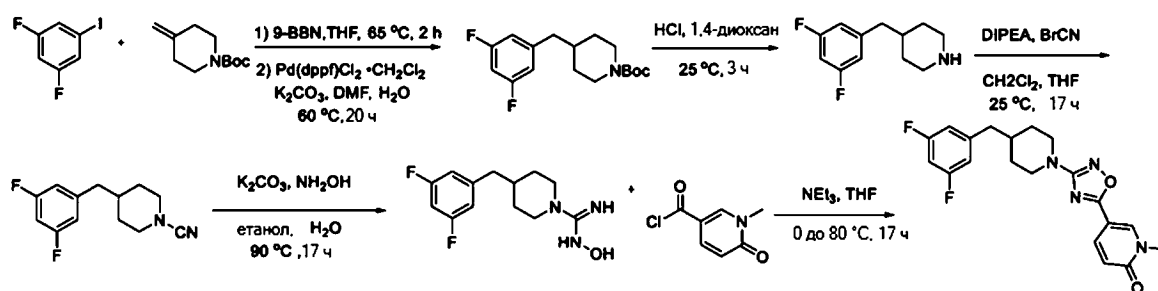
течение 5 часов и при 25°C в течение 17 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме, а затем разбавляли водой (40 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением 4-(3,4-дифторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (0,7 г, 2,6 ммоль, 33%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 270,2  $[M+H]^+$ .

Этап 5: Получение 6-(3-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она

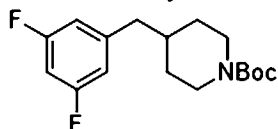


Раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоновой кислоты (114 мг, 0,74 ммоль) в тионилхлориде (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и по каплям добавляли к раствору 4-(3,4-дифторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (200 мг, 0,74 ммоль) и триэтиламина (224 мг, 2,22 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0 °C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 80°C в течение 17 часов, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 6-(3-(4-(3,4-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она в виде белого твердого вещества (5,6 мг, 0,01 ммоль, 2%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,96 (д,  $J=9,7$  Гц, 1H), 7,43-7,24 (м, 2H), 7,17-6,96 (м, 2H), 3,90 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,92 (т,  $J=11,7$  Гц, 2H), 2,55 (д,  $J=7,1$  Гц, 2H), 1,78 (с, 1H), 1,63 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 1,25 (д,  $J=10,4$  Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 388,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 75** Получение 5-(3-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-метилпиридазин-2(1*H*)-она (Соединение 17)

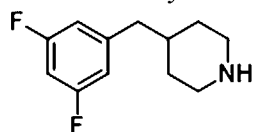


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата



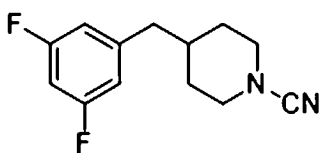
К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (100 мл, 50 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (9,9 г, 50 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1,3-дифтор-5-йодбензола (12,0 г, 50 ммоль), карбоната калия (8,98 г, 65 ммоль) и комплексу 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (2,0 г, 2,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (80 мл/8 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили 1 н. раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (800 мл) и промывали рассолом (500 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 60/1 до 50/1) с получением *трет*-бутил-4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (8,0 г, 25,7 ммоль, 52%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 256,3  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина



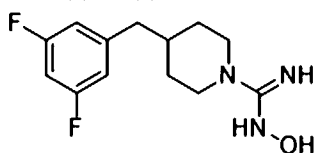
Раствор *трет*-бутил-4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (8 г, 25,7 ммоль) в соляной кислоте в 1,4-диоксане (20 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=20/1) с получением 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина в виде желтого масла (5,2 г, 24,6 ммоль, 96%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 212,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила



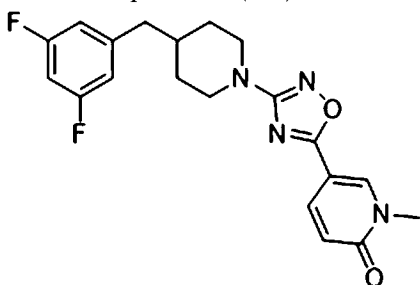
К раствору 4-(3,5-дифторбензил)пиперидина (5 г, 23,7 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) и дихлорметане (40 мл) в атмосфере аргона добавляли *N, N*--диизопропилэтиламин (9,2 г, 71,1 ммоль) и бромид циана (2,5 г, 23,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь промывали водой (40 мл × 2) и рассолом (40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрил (4,8 г, неочищенный) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 237,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 4: Получение 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида



К раствору 4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-карбонитрила (4,7 г, 19,9 ммоль) в этаноле (35 мл) и воде (50 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрохлорид гидроксиламина (2,7 г, 39,8 ммоль) и карбонат калия (8,2 г, 59,7 ммоль). Смесь перемешивали при 90°С в течение 5 часов и при 25°С в течение 17 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=30/1) с получением 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (1,1 г, 4,1 ммоль, 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 270,1 [M+H]<sup>+</sup>.

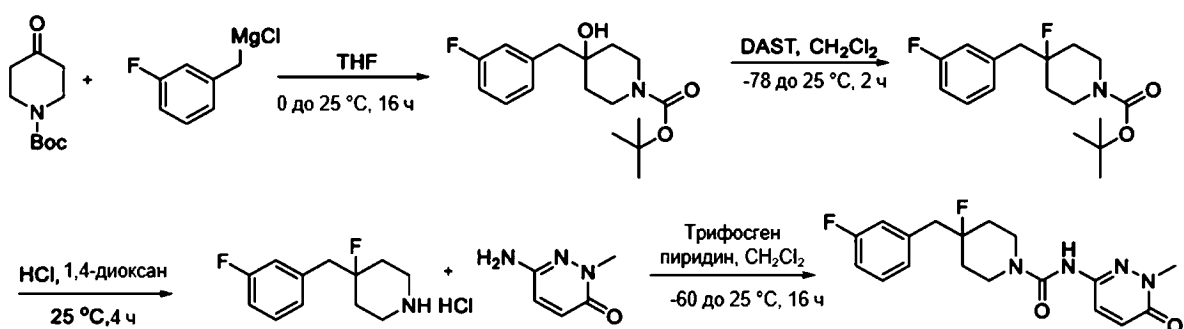
Стадия 5: Получение 5-(3-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она.



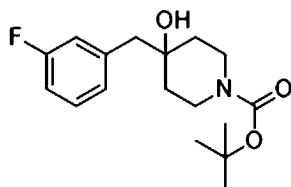
К раствору 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонилхлорида (127 мг, 0,74 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0 °С по каплям добавляли раствор 4-(3,5-дифторбензил)-*N*-гидроксипиперидин-1-карбоксимидамида (200 мг, 0,74 ммоль) и триэтиламина (224 мг, 2,22 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) в атмосфере аргона. Смесь

перемешивали при 80°C в течение 17 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 5-(3-(4-(3,5-дифторбензил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (31 мг, 0,08 ммоль, 11%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 8,65 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,87 (дд, *J*=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,11-6,83 (м, 3H), 6,52 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,88 (д, *J*=12,8 Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,88 (т, *J*=11,5 Гц, 2H), 2,57 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,80 (с, 1H), 1,61 (д, *J*=12,0 Гц, 2H), 1,23 (т, *J*=10,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 387,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 76 Получение 4-фторо-4-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 45)**



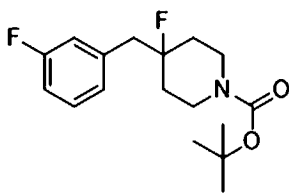
Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-(3-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



К раствору (3-фторбензил)хлорида магния (0,5 *M* в тетрагидрофуране, 12 мл, 6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C добавляли раствор *tert*-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1 г, 5 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) по каплям в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Реакцию гасили водным раствором хлорида аммония, разбавляли этилацетатом/водой (20 мл/20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью Combi-Flash (Biotage, 40 г силикагеля, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 30% до 40%) с получением *tert*-бутил 4-(3-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0,65 г, 2,1 ммоль, 42%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,28-7,35 (м, 1H), 6,90-7,03 (м, 3H), 3,78-4,04 (м, 2H), 3,02-3,21 (м, 2H), 2,77 (с, 2H), 1,41-1,54 (м, 13H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 236,1 [M-56+H]<sup>+</sup>.

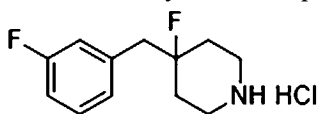
Этап 2: Получение *tert*-бутил 4-фторо-4-(3-фторбензил)пиперидин-1-

карбоксилата



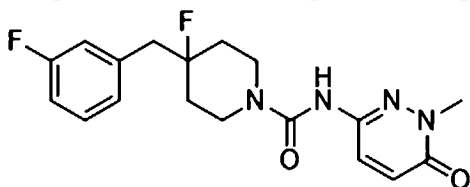
К раствору трифторида диэтиламино серы (0,57 мл, 4,33 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл), охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$ , добавляли по каплям раствор *трет*-бутил-4-(3-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0,67 г, 2,17 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (30 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (Biotage, 40 г силикагеля, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 5% до 10%) с получением *трет*-бутил 4-фторо-4-(3-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (0,32 г, 1,03 ммоль, 48%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,29-7,42 (м, 1H), 6,98-7,15 (м, 3H), 3,70-3,85 (м, 2H), 2,81-3,04 (м, 4H), 1,48-1,68 (м, 4H), 1,39 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 256,1  $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ .

Этап 3: Получение 4-фторо-4-(3-фторбензил)пиперидин гидрохлорида



Раствор *трет*-бутил-4-фтор-4-(3-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (0,3 г, 0,96 ммоль) и 4 *M* соляной кислоты в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением гидрохлорида 4-фтор-4-(3-фторбензил)пиперидина (0,2 г, 0,81 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 212,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

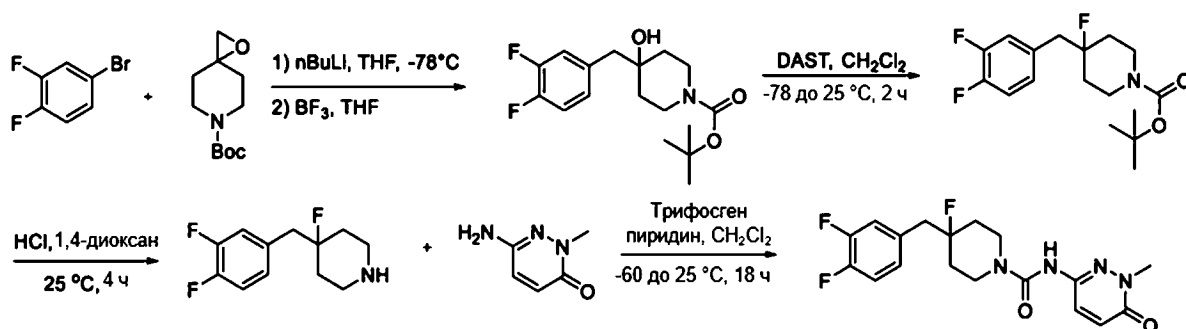
Этап 4: Получение 4-фторо-4-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



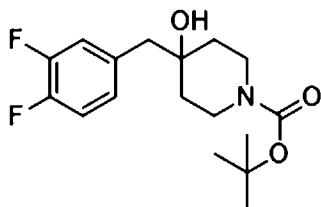
К раствору трифосгена (90 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$  добавляли 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-он (76 мг, 0,6 ммоль) и пиридин (192 мг, 2,4 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор гидрохлорида 4-фтор-4-(3-фторбензил)пиперидина (180 мг, 0,73 ммоль) и пиридина (230 мг, 2,92 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (30

мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-фторо-4-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксимида (55 мг, 0,15 ммоль, 25%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,31 (шир. с, 1H), 7,62 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,30-7,42 (м, 1H), 7,00-7,16 (м, 3H), 6,88 (д, *J*=10 Гц, 1H), 3,94 (д, *J*=13,6 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,91-3,09 (м, 4H), 1,55-1,77 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 363,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 77 Получение 4-(3,4-дифторбензил)-4-фторо-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксимида (Соединение 60)**



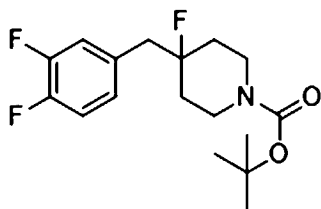
Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(3,4-дифторбензил)-4-гидрокси-1-карбоксилата



К раствору 4-бром-1,2-дифторбензола (3,78 г, 19,6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (60 мл) при -78°C по каплям добавляли *n*-бутиллитий (8,6 мл, 21,5 ммоль, 2,5 М в гексане) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, затем медленно добавляли диэтилэфират трифторида бора (5,5 мл, 20,2 ммоль, 47% по весу) и реакционную смесь перемешивали еще 15 мин перед добавлением по каплям раствора *трет*-бутил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилата (4,18 г, 19,6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов и перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем подщелачивали водным 2 н. раствором гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью Combi-Flash (Biotage, 80 г силикагеля, элюировали этилацетатом в

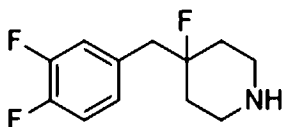
петролейном эфире от 20% до 30%) с получением *трет*-бутил 4-(3,4-дифторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,1 г, 9,48 ммоль, 48%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 272,1  $[M-56+H]^+$ .

Этап 2: Получение *трет*-бутил 4-(3,4-дифторбензил)-4-фторопиперидин-1-карбоксилата



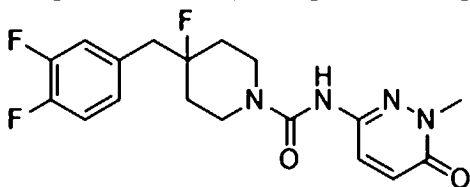
К раствору трифторида диэтиламиносеры (2,5 мл, 19,0 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор *трет*-бутил-4-(3,4-дифторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3 г, 9,17 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл) по каплям в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (Biotage, 80 г силикагеля, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 10% до 20%) с получением *трет*-бутил-4-(3,4-дифторбензил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,86 ммоль, 51%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 274,2  $[M-56+H]^+$ .

Этап 3: Получение 4-(3,4-дифторбензил)-4-фторопиперидина



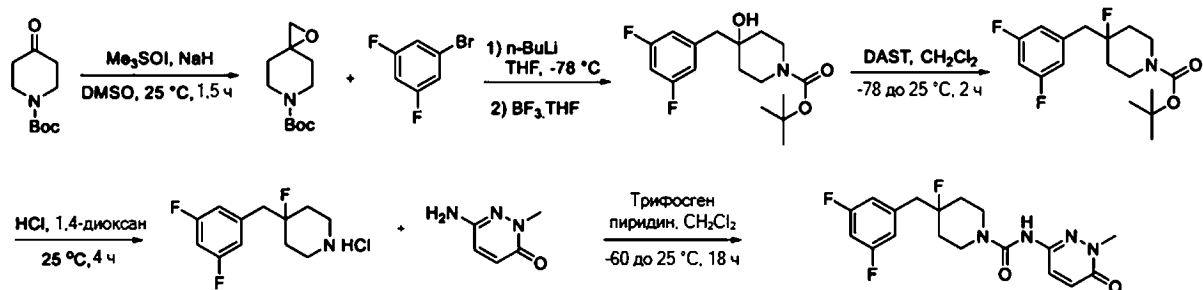
Раствор *трет*-бутил-4-(3,4-дифторбензил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,55 г, 4,71 ммоль) и соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (50 мл, 4 М) перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 4 часов. Реакцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (50 мл), нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (30 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(3,4-дифторбензил)-4-фторпиперидина (1 г, 4,37 ммоль, 93%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 230,3  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(3,4-дифторбензил)-4-фторо-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид

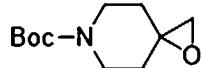


К раствору трифосгена (0,18 г, 0,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$  добавляли 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-он (0,15 г, 1,2 ммоль) и пиридин (0,25 г, 3,2 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 4-(3,4-дифторбензил)-4-фторпиперидина (0,33 г, 1,44 ммоль) и пиридина (0,45 г, 5,76 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (40 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (Biotage, 40 г силикагеля, элюировали смесью 7 н. аммиака, метанола/дихлорметана=1/8 в дихлорметане от 20% до 30%) с получением 110 мг неочищенного продукта. Образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3,4-дифторбензил)-4-фторо-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (45 мг, 0,12 ммоль, 10%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,30 (шир. с, 1H), 7,63 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,29-7,41 (м, 1H), 7,09-7,23 (м, 2H), 6,88 (д,  $J=10$  Гц, 1H), 3,96 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,91-3,11 (м, 4H), 1,60-1,82 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 381,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 78** Получение 4-(3,5-дифторбензил)-4-фторо-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 59)



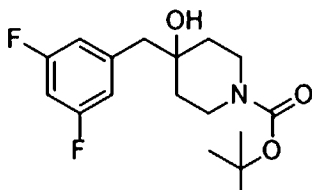
Этап 1. Получение *трет*-бутил-1-окса-6-азаспиро [2,5] октан-6-карбоксилата



Суспензию гидроксида натрия (1,2 г, 30,2 ммоль, 60% по массе) в сухом диметилсульфоксиде (30 мл) при  $5^{\circ}\text{C}$  обрабатывали иодидом триметилсульфония (6,63 г, 30,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем по частям добавляли *трет*-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (5 г, 25,1 ммоль). После добавления реакцию перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 часов. Смесь распределяли между водой/диэтиловым эфиром (20 мл/20 мл), дважды экстрагировали диэтиловым эфиром (30 мл). Объединенные органические слои промывали сульфатом натрия, фильтровали и сушили с получением *трет*-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (4,18 г, 19,6 ммоль, 78%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при

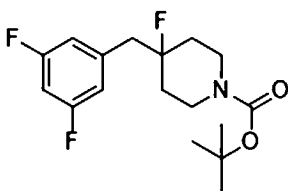
стоянии в течение ~ 15 часов.

Этап 2: Получение *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата



К раствору 1-бром-3,5-дифторбензола (3,78 г, 19,6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (60 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли *n*-бутиллитий (8,6 мл, 21,5 ммоль, 2,5 М в гексане) по каплям в атмосфере аргона. После добавления реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 часов. Медленно добавляли диэтилэфират трифторида бора (5,5 мл, 20,2 ммоль, 47% мас.). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 минут, затем по каплям добавляли раствор 1-оксаспиро[2,5]октан-6-она (4,18 г, 19,6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов, нагревали до  $25^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, подщелачивали 2 *n*. водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (60 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью Combi-Flash (Biotage, 80 г силикагеля, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 20% до 30%) с получением *трет*-бутил-4-(3,5-дифторбензил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (2,19 г, 6,70 ммоль, 34%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 254,2  $[\text{M}-56\text{-OH}+\text{H}]^{+}$ .

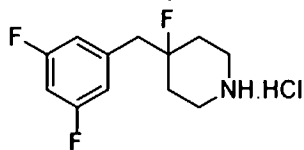
Этап 3: Получение *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензил)-4-фтороперидин-1-карбоксилата



К раствору трифторида диэтиламиносеры (1,77 мл, 13,4 ммоль) в сухом дихлорметане (40 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям раствор *трет*-бутил-4-(3,5-дифторбензил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (2,19 г, 6,7 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл) в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (Biotage, 40 г силикагеля, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 5% до 10%) с получением *трет*-бутил-4-(3,5-дифторбензил)-4-

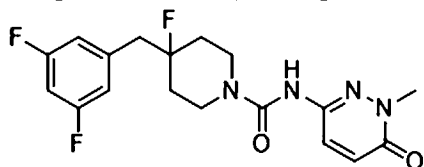
фторпиперидин-1-карбоксилата (0,67 г, 2,04 ммоль, 30%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 274,2  $[M-56+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(3,5-дифторбензил)-4-фторпиперидин гидрохлорида



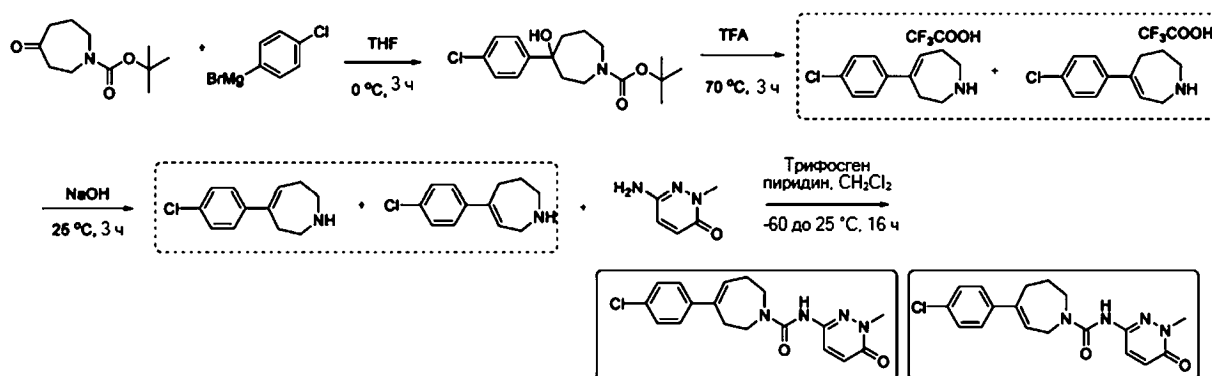
Раствор *трет*-бутил-4-(3,5-дифторбензил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,67 г, 2,04 ммоль) и соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (20 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме, получая гидрохлорид 4-(3,5-дифторбензил)-4-фторпиперидина (0,53 г, 2 ммоль, 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 230,3  $[M+H]^+$ . Материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 5: Получение 4-(3,5-дифторбензил)-4-фтор-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил) пиперидин-1-карбоксамид

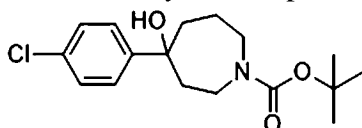


К раствору трифосгена (0,14 г, 0,48 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при -60 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (0,12 г, 0,96 ммоль) и пиридина (0,3 г, 3,84 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 4-(3,5-дифторбензил)-4-фторпиперидин гидрохлорида (0,3 г, 1,15 ммоль) и пиридина (0,36 г, 4,6 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -60 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3,5-дифторбензил)-4-фтор-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (25 мг, 0,013 ммоль, 7%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,78 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,29-7,42 (м, 1H), 6,91-7,07 (м, 3H), 4,02 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,12-3,24 (м, 2H), 3,08 (д,  $J=19,6$  Гц, 2H), 1,67-1,90 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 381,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 79.** 4-(4-хлорфенил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксамид (Соединение 133) и 5-(4-хлорфенил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксамид (Соединение 134)

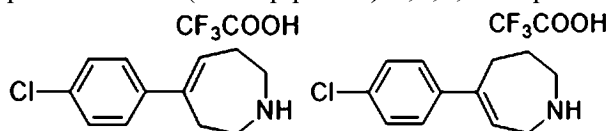


Этап 1: Получение *трет*-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата



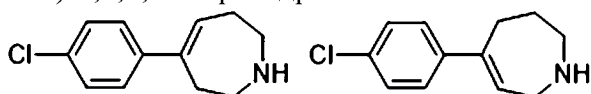
К раствору *трет*-бутил-4-оксоазепан-1-карбоксилата (2,0 г, 9,38 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °С добавляли (4-хлорфенил)магния бромид (12,2 мл, 1,0 М в тетрагидрофуране). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 часов, затем гасили хлоридом аммония (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением *трет*-бутил 4-(3,5-дифторфенил)-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (1,0 г, 3,07 ммоль, 33%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 348,1  $[M+Na]^+$ .

Этап 2: Получение 4-(4-хлорфенил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-азепин 2,2,2-трифторацетата и 5-(4-хлорфенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин 2,2,2-трифторацетата



Суспензию *трет*-бутил-4-(3,5-дифторфенил)-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (1,5 г, 4,6 ммоль) в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (20 мл) перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением смеси 4-(4-хлорфенил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-азепина, 2,2,2-трифторацетата и 5-(4-хлорфенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин 2,2,2-трифторацетата (1,3 г, 4,04 ммоль, 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 208,2  $[M+H]^+$ .

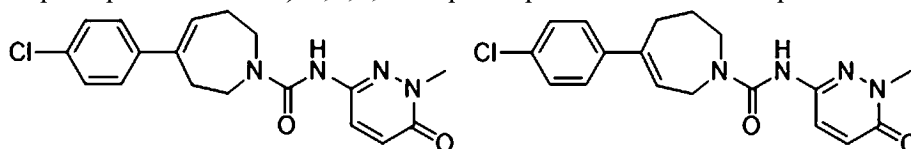
Этап 3: Получение 4-(4-хлорфенил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-азепина и 5-(4-хлорфенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепина



Раствор (*E*)-4-(4-хлорфенил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-азепин 2,2,2-трифторацетата и (*E*)-5-(4-хлорфенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин 2,2,2-трифторацетата (500 мг, 1,55

ммоль) и гидроксида натрия (248 мг, 6,2 ммоль) в воде (20 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 5). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол от 100/0 до 100/25) с получением смеси 4-(4-хлорфенил)-2,3,6,7-тетрагидро--1*H*--азепина и 5-(4-хлорфенил)-2,3,4,7-тетрагидро--1*H*--азепина (300 мг, 1,44 ммоль, 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 208,2  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(4-хлорфенил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксамида и 5-(4-хлорфенил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксамида

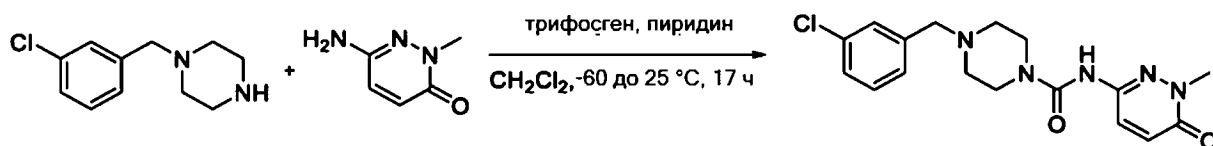


К раствору трифосгена (395 мг, 1,33 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-он (332 мг, 2,65 ммоль) и пиридин (838 мг, 10,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при -60 °С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор (*E*)-4-(4-хлорфенил)-2,3,6,7-тетрагидро--1*H*--азепина и (*E*)-5-(4-хлорфенил)-2,3,4,7-тетрагидро--1*H*--азепина (550 мг, 2,65 ммоль) и пиридина (838 мг, 10,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при -60 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили водой (100 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол от 100/0 до 100/25) с получением смеси 4-(4-хлорфенил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксамида и 5-(4-хлорфенил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксамида (600 мг, 1,67 ммоль, 63%) в виде желтого твердого вещества.

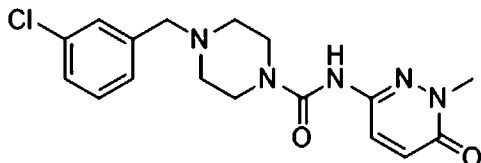
Желтое твердое вещество растворяли в минимальном количестве метанола и очищали хиральной ВЭЖХ (SFC-80, Ad 20×250 мм, колонка 10 мкМ: CO<sub>2</sub>/0,2% аммиак в метаноле, 75/25) с получением 4-(4-хлорфенил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (192,8 мг, 0,54 ммоль, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 7,66 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,37 (с, 4H), 6,88 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 6,06 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,69 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,57-3,62 (м, 5H), 2,73 (с, 2H), 2,47-2,51 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 359,1  $[M+H]^+$ ; и 5-(4-хлорфенил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (115,4 мг, 0,32 ммоль, 19%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,13 (с, 1H), 7,64 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 4H), 6,87 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 6,14 (т, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,13 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 3,68 (т, *J*=5,6 Гц, 2H),

3,56 (с, 3H), 2,64 (т,  $J=4,8$  Гц, 2H), 1,88 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 359,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 80**      **Получение**      **4-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамида (Соединение 130)**

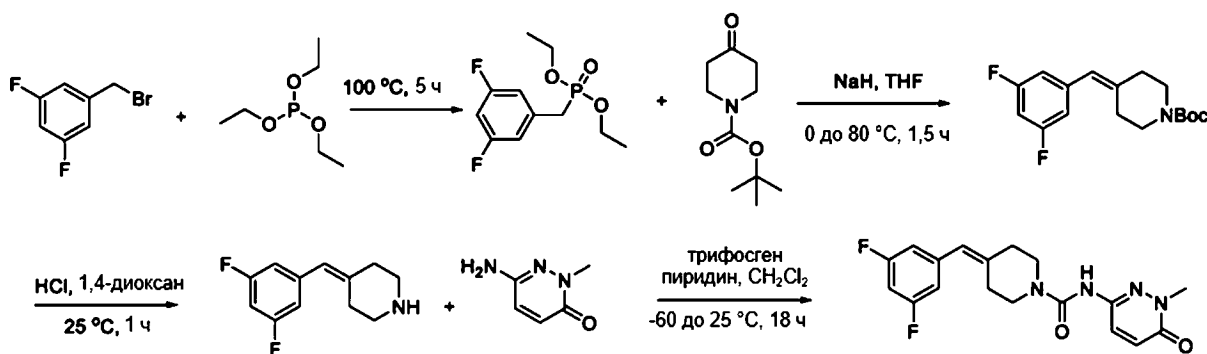


Этап 1: Получение 4-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамида

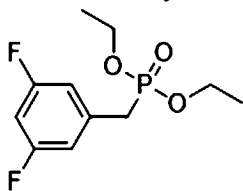


К раствору трифосгена (139 мг, 0,47 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при  $-60$  °C добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (176 мг, 1,41 ммоль) и пиридина (297 мг, 3,76 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60$  °C в течение 30 минут и добавляли раствор 1-(3-хлорбензил)пиперазина (200 мг, 0,94 ммоль) и пиридина (297 мг, 3,76 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при  $25$  °C в течение 17 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм  $\times$  250 мм колонка; ацетонитрил/0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты) с получением 4-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксамида в виде белого твердого вещества (36,8 мг, 0,10 ммоль, 11%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,27 (с, 1H), 7,62 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,34 (ддт,  $J=16,1, 14,5, 6,4$  Гц, 4H), 6,87 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,47-3,38 (м, 4H), 2,40-2,26 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 362,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 81**      **Получение**      **4-(3,5-дифторбензилиден)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 33)**

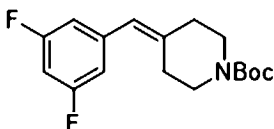


Этап 1. Получение диэтил-3,5-дифторбензилфосфоната



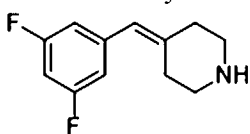
Раствор 1-(бромометил)-3,5-дифторбензола (4,14 г, 20 ммоль) и триэтилфосфита (3,32 г, 20 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая диэтил-3,5-дифторбензилфосфонат (5,17 г, 19,6 ммоль, 97,9%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 265,0  $[M+H]^+$ .

Этап 2: Получение *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензилиден)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору *трет*-бутил 4-(4-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (4,8 г, 18,2 ммоль) и *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (4,34 г, 21,8 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (2,55 г, 63,7 ммоль, 60% в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=20/1) с получением *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензилиден)пиперидин-1-карбоксилата (2,1 г, 6,83 ммоль, 38% ) как бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 254,1  $[M-56+H]^+$ .

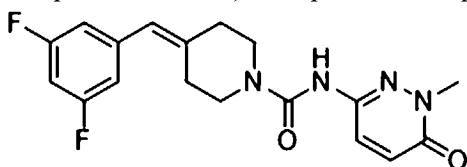
Этап 3: Получение 4-(3,5-дифторбензилиден)пиперидина



Раствор *трет*-бутил 4-(3,5-дифторбензилиден)пиперидин-1-карбоксилата (2,1 г, 6,8 ммоль) и соляной кислоты в растворе диоксана (14 мл, 4 М) в дихлорметане (14 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Летучие компоненты концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали эфиром (100 мл), получая осадок, который фильтровали. Твердое вещество растворяли в водном растворе бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(3,5-дифторбензилиден)пиперидина (1,3 г, 6,2 ммоль, 92%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 210,1  $[M+H]^+$ . Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

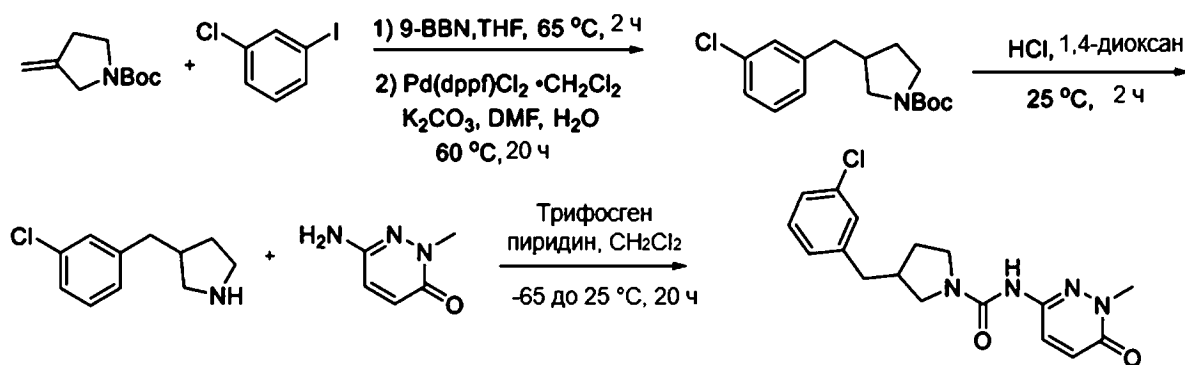
Этап 4: Получение 4-(3,5-дифторбензилиден)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-

дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

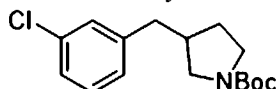


К раствору трифосгена (148 мг, 0,5 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-он (125 мг, 1 ммоль) и пиридин (316 мг, 4 ммоль) в дихлорметане (12 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч, затем добавляли раствор 4-(3,5-дифторбензилиден)пиперидина (209 мг, 1 ммоль) и пиридина (380 мг, 4,8 ммоль) в дихлорметане (7 мл) при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 3 часов. Реакцию гасили водой (30 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (BOSTON pHlex ODS, 10 мкм, 21,2 мм  $\times$  250 мм, ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 4-(3,5-дифторбензилиден)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (70,7 мг, 0,20 ммоль, 20%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,35 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=10$  Гц, 1H), 7,12-7,06 (м, 1H), 6,97-6,95 (м, 2H), 6,89 (д,  $J=10,4$  Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,54 (т,  $J=5,8$  Гц, 2H), 3,48 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,45 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,36 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 361,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 82. 3-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (Соединение 25)**



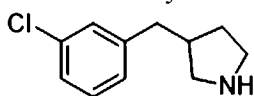
Этап 1: Получение *трет*-бутил 3-(3-хлорбензил)пирролидин-1-карбоксилата



К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (11,5 мл, 5,73 ммоль, 0,5 М) при  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли *трет*-бутил-3-метиленипирролидин-1-карбоксилат (1,0 г, 5,46 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Смесь охлаждали до  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и добавляли к раствору 1-хлор-3-иодбензола (1,3 г, 5,46 ммоль),

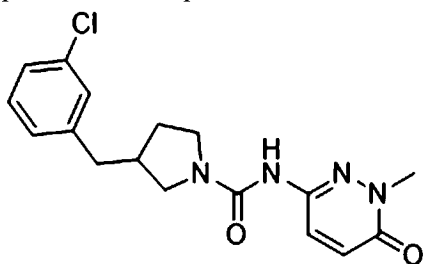
карбоната калия (981 мг, 7,1 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (446 мг, 0,546 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде (8 мл/1 мл) при 25 °С. Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали рассолом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил 3-(3-хлорбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1,3 г, 4,39 ммоль, 81%) в виде красного масла. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 318,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение 3-(3-хлорбензил)пирролидина



Раствор *трет*-бутил-3-(3-хлорбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1,3 г, 4,39 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (20 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл x 5). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол от 100/0 до 100/20) с получением 3-(3-хлорбензил)пирролидина (505 мг, 2,58 ммоль, 59%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,34-7,08 (м, 4H), 3,02-2,79 (м, 3H), 2,69 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,58-2,46 (м, 1H), 2,45-2,27 (м, 1H), 1,96-1,82 (м, 1H), 1,54-1,36 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 196,2 [M+H]<sup>+</sup>.

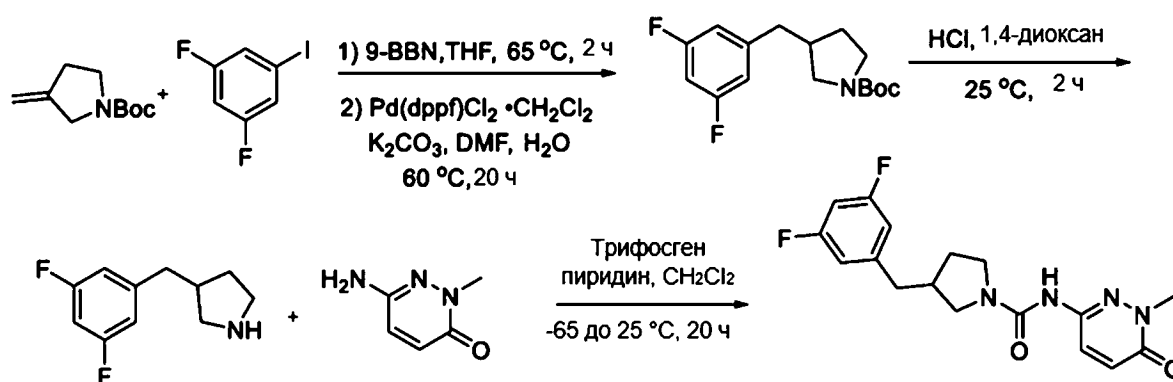
Этап 3: Получение 3-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамид



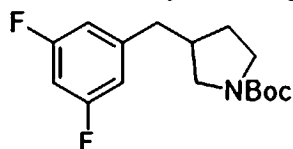
К раствору трифосгена (190 мг, 0,64 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -60 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (160 мг, 1,28 ммоль) и пиридина (405 мг, 5,12 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 30 минут и добавляли раствор 3-(3-хлорбензил)пирролидина (250 мг, 1,28 ммоль) и пиридина (405 мг, 5,12 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 3-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (81 мг, 0,23 ммоль, 18%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,93 (с, 1H), 7,73 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,39-7,16 (м, 4H), 6,88 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,55-3,40 (м, 2H), 3,39-3,23 (м, 1H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,75-2,62 (м, 2H), 2,48-2,37 (м, 1H), 1,98-1,84 (м, 1H), 1,64-1,47 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 347,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 83. 3-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (Соединение 26)**

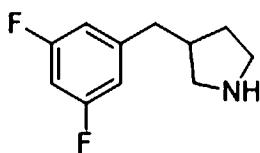


Этап 1: Получение *трет*-бутил 3-(3,5-дифторбензил)пирролидин-1-карбоксилата



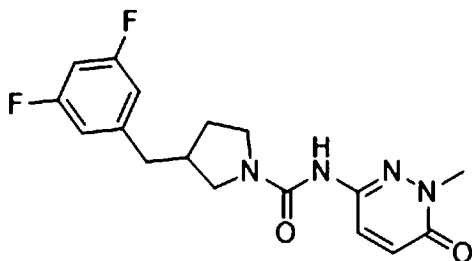
К раствору 9-борабицикло[3.3.1]нонана в тетрагидрофуране (4,16 мл, 2,08 ммоль, 0,5 М) при 25 °С добавляли *трет*-бутил-3-метиленипирролидин-1-карбоксилат (381 мг, 2,08 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 65 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и добавляли к раствору 1,3-дифтор-5-иодбензола (500 мг, 2,08 ммоль), карбоната калия (373 мг, 2,7 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметанового комплекса (171 мг, 0,21 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде/воде ((8 мл/1 мл). Полученную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили 1 н. водным раствором гидроксида натрия и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали рассолом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 20/1 до 10/1) с получением *трет*-бутил-3-(3,5-дифторбензил) пирролидин-1-карбоксилата в виде красного масла (510 мг, 1,72 ммоль, 82%).

Этап 2: Получение 3-(3,5-дифторбензил)пирролидина



Раствор *трет*-бутил-3-(3,5-дифторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,36 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (20 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) при 25 °С и экстрагировали этилацетатом (60 мл x 5). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол от 100/0 до 100/20) с получением 3-(3,5-дифторбензил)пирролидина (305 мг, 1,55 ммоль, 45%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 6,92-6,81 (м, 2H), 6,81-6,73 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 2H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,71 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,56-2,49 (м, 1H), 2,46-2,34 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,55-1,41 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 198,1 [M+H]<sup>+</sup>.

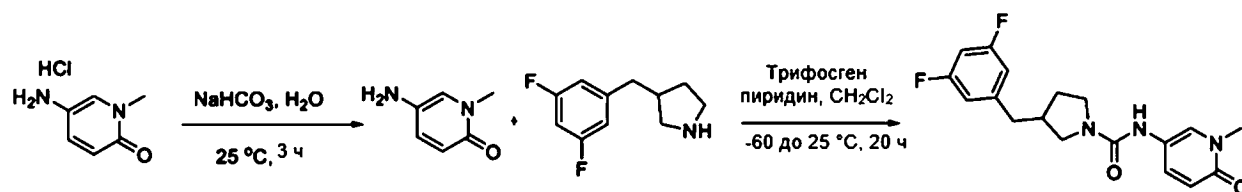
Этап 3: Получение 3-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида



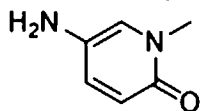
К раствору трифосгена (77 мг, 0,26 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -60 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (64 мг, 0,51 ммоль) и пиридина (161 мг, 2,04 ммоль) в дихлорметане (3 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 30 минут и добавляли раствор 3-(3,5-дифторбензил)пирролидина (100 мг, 0,51 ммоль) и пиридина (161 мг, 2,04 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением 3-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (47,6 мг, 0,14 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 8,90 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 7,13-6,95 (м, 3H), 6,87 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,54-3,42 (м, 2H), 3,35-3,33 (м, 1H), 3,03 (т, *J*=9,3 Гц, 1H), 2,78-2,62 (м, 2H), 2,49-2,41 (м, 1H), 1,99-1,82 (м, 1H), 1,64-1,48 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 349,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 84.** 3-(3,5-дифторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-

## ил)пирролидин-1-карбоксаимд (Соединение 3)

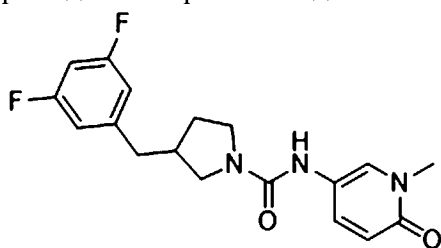


Этап 1: Получение 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она



Раствор гидрохлорида 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (2,0 г, 12,5 ммоль) и бикарбоната натрия (2,09 г, 24,9 ммоль) в воде (50 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали этанолом (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и промывали этанолом (200 мл). Фильтрат концентрировали и сушили в вакууме с получением 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (1,55 г, 12,5 ммоль, 100%) в виде черного твердого вещества. Этот материал был использован на следующем этапе без дополнительной очистки.

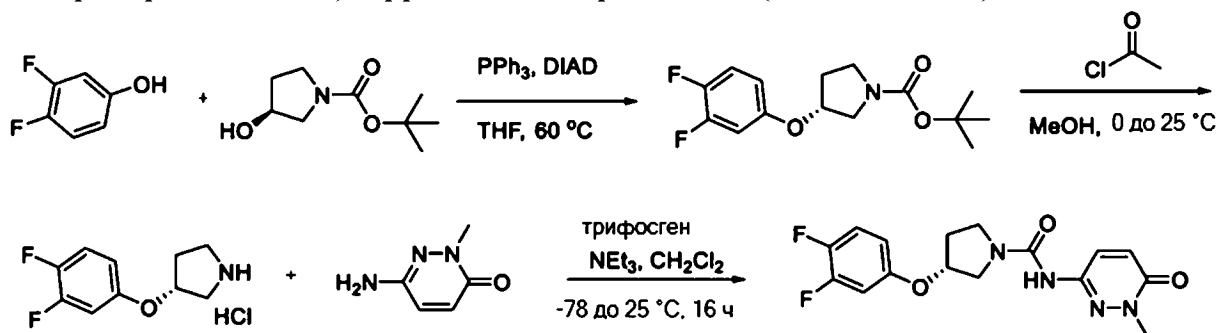
Этап 2: Получение 3-(3,5-дифторбензил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксаида



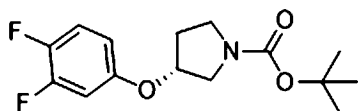
К раствору трифосгена (119 мг, 0,40 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при -60 °С добавляли раствор 5-амино-1-метилпиридин-2(1H)-она (98 мг, 0,79 ммоль) и пиридина (250 мг, 3,16 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 30 минут и добавляли раствор 3-(3,5-дифторбензил)пирролидина (155 мг, 0,79 ммоль) и пиридина (250 мг, 3,16 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве N, N-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением 3-(3,5-дифторбензил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксаида в виде белого твердого вещества (48,2 мг, 0,14 ммоль, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (с, 1H), 7,75 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,10-6,97 (м, 3H), 6,31 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,75-2,68

(м, 2H), 2,49-2,44 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) m/z: 348,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 85. (3R)-3-(3,4-дифторфенокси)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамид (Соединение 27)**

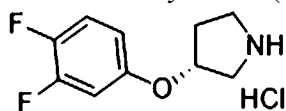


Этап 1: Получение *трет*-бутил (3R)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата



К охлажденному льдом раствору 3,4-дифторфенола (347 мг, 2,67 ммоль), *трет*-бутил (3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,67 ммоль) и трифенилфосфина (768 мг, 2,93 ммоль) в тетрагидрофуране (6,7 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (576 мкл, 2,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 48 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло разбавляли диэтиловым эфиром (10 мл) и добавляли 1 М водный гидроксид натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO, 24 г силикагеля, 0-20% этилацетата в гексане с градиентом в течение 20 минут) с получением *трет*-бутил (3R)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (0,638 г, 2,13 ммоль, 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 300,3 [M+H]<sup>+</sup>.

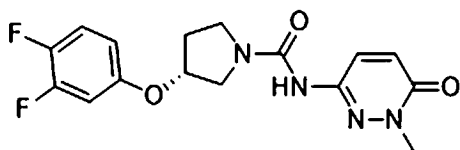
Этап 2: Получение (3R)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидин гидрохлорида



К раствору *трет*-бутил (3R)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (0,638 г, 2,13 ммоль) в метаноле (7,10 мл) при 0 °C добавляли ацетилхлорид (756 мкл, 10,6 ммоль) по каплям. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Летучие компоненты концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида (3R)-3-(3,4-дифторфенокси) пирролидина (370 мг, 1,57 ммоль, 74%) в виде светло-коричневого твердого вещества. Материал был использован на следующем этапе без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 10,14 (с,

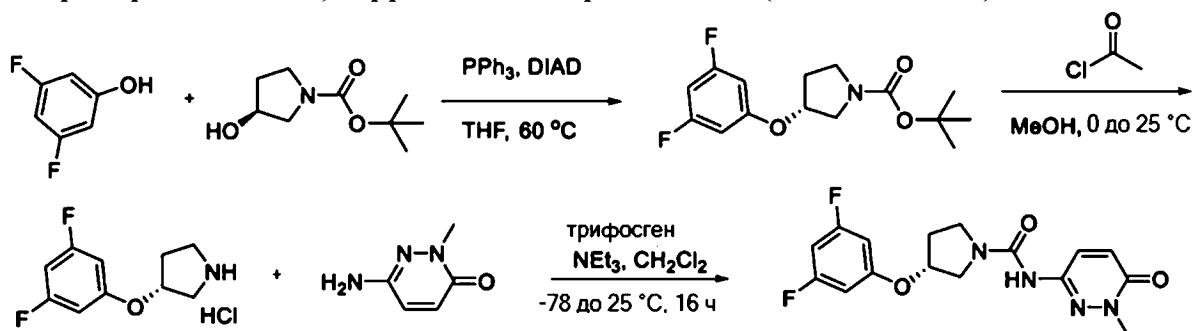
2H), 7,09 (к,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,77 (ддд,  $J=11,5, 6,5, 2,9$  Гц, 1H), 6,63 (дтд,  $J=8,4, 3,2, 1,7$  Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,52 (д,  $J=23,4$  Гц, 4H), 2,46-2,09 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 200,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение (3R)-3-(3,4-дифторфенокси)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида

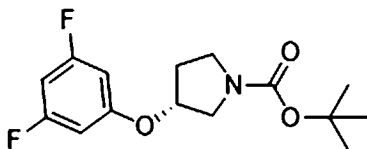


К раствору трифосгена (31,3 мг, 0,106 ммоль) в метиленхлориде (1,06 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли раствор 6-амино-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она (27,8 мг, 0,223 ммоль) и триэтиламина (118 мкл, 0,848 ммоль) в метиленхлориде (530 мкл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-78^\circ\text{C}$ , затем добавляли раствор гидрохлорида (3R)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидина (0,050 г, 0,212 ммоль) и триэтиламина (118 мкл, 0,848 ммоль) в метиленхлориде (530 мкл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (ISCO, силикагель, 12 г, 0-4% метанол/дихлорметан, градиент в течение 20 минут) с получением (3R)-3-(3,4-дифторфенокси)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (61,6 мг, 0,176 ммоль, 83%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,07 (с, 1H), 7,73 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,37 (дт,  $J=10,6, 9,3$  Гц, 1H), 7,14 (ддд,  $J=12,8, 6,7, 3,0$  Гц, 1H), 6,89 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 6,80 (дтд,  $J=9,0, 3,3, 1,7$  Гц, 1H), 5,05 (с, 1H), 3,63 (м, 6H), 3,51-3,36 (м, 1H), 2,23-2,00 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 351,2  $[M+H]^+$ .

**Пример 86** Получение (3R)-3-(3,5-дифторфенокси)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (Соединение 28)

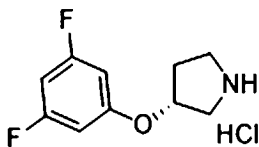


Этап 1: Получение *tert*-бутил (3R)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата



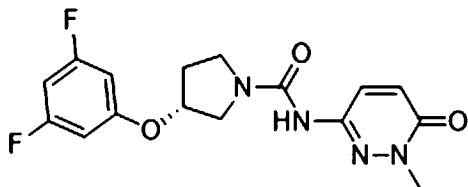
К охлажденному льдом раствору 3,5-дифторфенола (347 мг, 2,67 ммоль), *трет*-бутил (3*S*)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,67 ммоль) и трифенилфосфина (768 мг, 2,93 ммоль) в тетрагидрофуране (6,67 мл) при 60°C по каплям добавляли *диизопропилазодикарбоксилат* (576 мкл, 2,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло разбавляли диэтиловым эфиром (10 мл), а затем добавляли 1 М водный гидроксид натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме (ISCO, 24 г силикагеля, 0-20% этилацетат в гексане с градиентом 20 мин) с получением *трет*-бутил (3*R*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (650 мг, 2,17 ммоль, 81%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,51-6,30 (м, 3H), 3,70-3,40 (м, 1H), 2,29-2,03 (м, 1H), 1,44 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 244,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение (3*R*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидин гидрохлорида



К раствору *трет*-бутил (3*R*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (0,650 г, 2,17 ммоль) в метаноле (7,2 мл) при 0°C добавляли по каплям ацетилхлорид (770 мкл, 10,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Летучие компоненты концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида (3*R*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидина (509 мг, 2,15 ммоль, 99%) в виде светло-коричневого твердого вещества. Материал был использован на следующем этапе без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 10,17 (с, 2H), 6,60-6,33 (м, 3H), 5,00 (с, 1H), 3,75-3,34 (м, 4H), 2,49-2,08 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 200,1 [M+H]<sup>+</sup>.

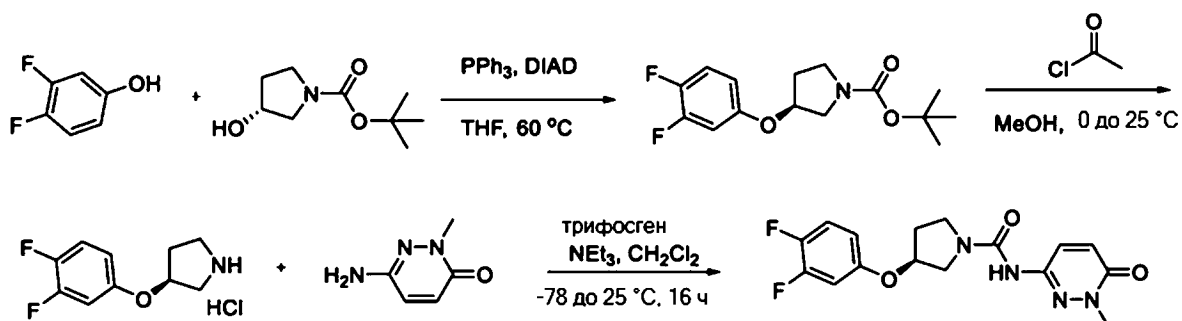
Этап 3: Получение (3*R*)-3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида



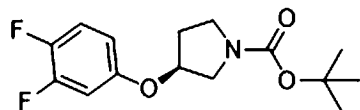
К раствору трифосгена (62,9 мг, 0,212 ммоль) в метиленхлориде (2,12 мл) при -78°C добавляли раствор 6-амино-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она (55,7 мг, 0,446 ммоль) и триэтиламина (235 мкл, 1,69 ммоль) в метиленхлориде (1,1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78 °C, затем добавляли раствор гидрохлорида (3*R*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидина (0,100 г, 0,424 ммоль) и триэтиламина (235 мкл, 1,69 ммоль) в метиленхлориде (1,06 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали

этилацетатом (5 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (ISCO, силикагель, 12 г, 0-4% метанол/дихлорметан, градиент в течение 20 минут) с получением (3*R*)-3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (54,5 мг, 0,156 ммоль, 37%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,08 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,94-6,83 (м, 1H), 6,83-6,72 (м, 3H), 5,12 (с, 1H), 3,55 (м, 6H), 3,50-3,37 (м, 1H), 2,09 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 351,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 87 Получение (3*S*)-3-(3,4-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (Соединение 29)**

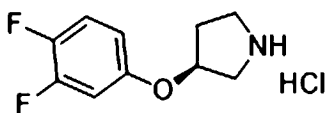


Этап 1: Получение *трет*-бутил (3*S*)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата



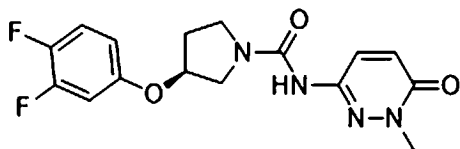
К охлажденному льдом раствору 3,4-дифторфенола (0,250 г, 1,92 ммоль), *трет*-бутил (3*R*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (359 мг, 1,92 ммоль) и трифенилфосфина (553 мг, 2,11 ммоль) в тетрагидрофуране (4,80 мл) при 25 °C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (414 мкл, 2,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 48 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло разбавляли диэтиловым эфиром (10 мл), а затем добавляли 1 М водный гидроксид натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO, 24 г силикагеля, 0-20% этилацетата в гексане с градиентом в течение 20 минут) с получением *трет*-бутил (3*S*)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,33 ммоль, 70%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,08 (дт, *J*=10,2, 9,1 Гц, 1H), 6,71 (ддд, *J*=11,9, 6,6, 3,0 Гц, 1H), 6,58 (дтд, *J*=9,2, 3,2, 1,8 Гц, 1H), 4,80 (дк, *J*=6,1, 2,5 Гц, 1H), 3,68-3,41 (м, 4H), 2,12 (дтд, *J*=18,1, 13,4, 9,8 Гц, 2H), 1,48 (с, 9H).

Этап 2: Получение (3*S*)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидин гидрохлорида



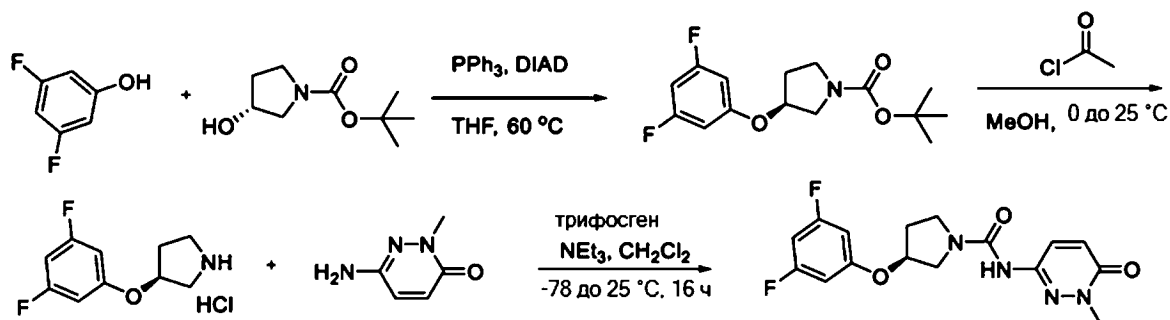
К раствору *трет*-бутил (3*S*)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,33 ммоль) в метаноле (6,64 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (936 мкл, 13,2 ммоль) по каплям. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Летучие компоненты концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида (3*S*)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидина (370 мг, 1,57 ммоль, > 100%) в виде светло-коричневого твердого вещества. Материал был использован на следующем этапе без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,14 (с, 2H), 7,10 (дт, *J*=9,8, 9,0 Гц, 1H), 6,79 (ддд, *J*=11,5, 6,5, 3,0 Гц, 1H), 6,64 (дтд, *J*=9,1, 3,2, 1,7 Гц, 1H), 4,98 (д, *J*=3,9 Гц, 1H), 3,66-3,41 (м, 4H), 2,45-2,18 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 200,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 3: Получение (3*S*)-3-(3,4-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида

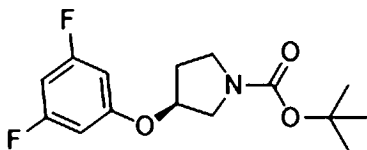


К раствору трифосгена (62,9 мг, 0,212 ммоль) в метиленхлориде (2,12 мл) при -78°C добавляли раствор 6-амино-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она (55,7 мг, 0,446 ммоль) и триэтиламина (235 мкл, 1,69 ммоль) в метиленхлориде (1,06 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78 °C, затем добавляли раствор гидрохлорида (3*S*)-3-(3,4-дифторфенокси)пирролидина (0,100 г, 0,424 ммоль) и триэтиламина (235 мкл, 1,69 ммоль) в метиленхлориде (1,06 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (ISCO, силикагель, 12 г, 0-4% метанол/дихлорметан, градиент в течение 20 минут) с получением (3*S*)-3-(3,4-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (66,2 мг, 0,189 ммоль, 45%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,07 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 7,37 (дт, *J*=10,6, 9,4 Гц, 1H), 7,14 (ддд, *J*=12,8, 6,8, 3,1 Гц, 1H), 6,89 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,85-6,73 (м, 1H), 5,06 (с, 1H), 3,64 (м, 6H), 3,52-3,38 (м, 1H), 2,13 (к, *J*=9,4 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 351,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 88** Получение (3*S*)-3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (Соединение 30)

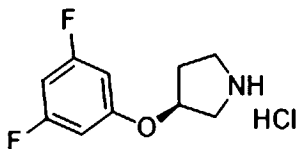


Этап 1: Получение *трет*-бутил (3*S*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата



К охлажденному льдом раствору 3,5-дифторфенола (0,250 г, 1,92 ммоль), *трет*-бутил (3*R*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (359 мг, 1,92 ммоль) и трифенилфосфина (553 мг, 2,11 ммоль) в тетрагидрофуране (4,80 мл) при 60°C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (414 мкл, 2,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло разбавляли диэтиловым эфиром (10 мл) и добавляли 1 М водный гидроксид натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO, 24 г, 0-20% этилацетат в гексане), получая *трет*-бутил (3*S*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилат (409 мг, 1,36 ммоль, 71%) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,51-6,31 (м, 3H), 4,83 (р, *J*=2,6 Гц, 1H), 3,73-3,38 (м, 4H), 2,26-2,01 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

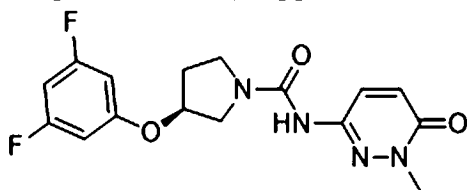
Этап 2: Получение (3*S*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидин гидрохлорида



К раствору *трет*-бутил (3*S*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,33 ммоль) в метаноле (6,64 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (936 мкл, 13,2 ммоль) по каплям. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Летучие компоненты концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида (3*S*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидина (310 мг, 1,31 ммоль, 99%) в виде светло-коричневого твердого вещества. Материал был использован на следующем этапе без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,02 (с, 2H), 6,47 (ддт, *J*=10,7, 7,0, 2,1 Гц, 3H), 5,02 (с, 1H), 3,58 (м, 4H), 2,34 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 200,1

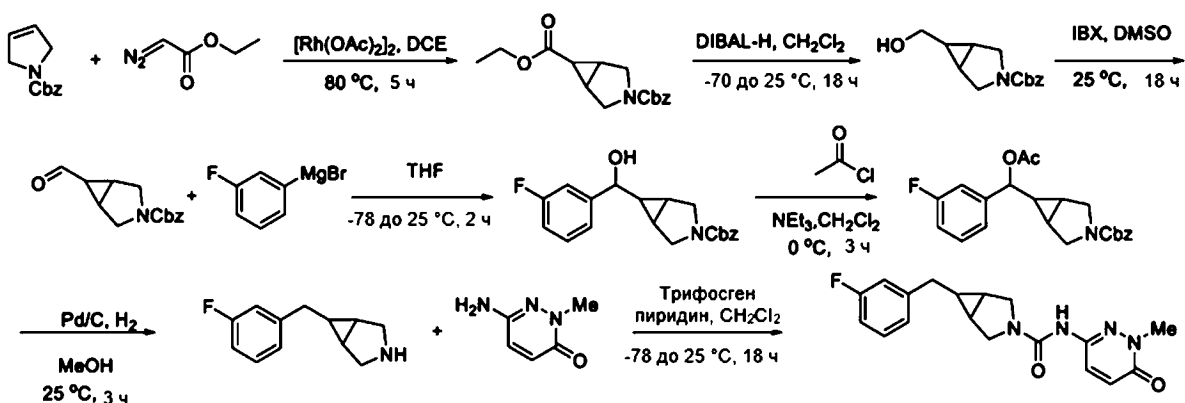
[M+H]<sup>+</sup>.

Этап 3: Получение (3*S*)-3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида

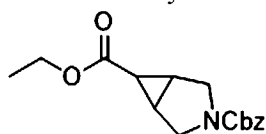


К раствору трифосгена (62,9 мг, 0,212 ммоль) в метиленхлориде (2,12 мл) при -78 °С добавляли раствор 6-амино-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она (56 мг, 0,446 ммоль) и триэтиламина (235 мкл, 1,69 ммоль) в метиленхлориде (1,1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78 °С, затем добавляли раствор гидрохлорида (3*S*)-3-(3,5-дифторфенокси)пирролидина (0,100 г, 0,424 ммоль) и триэтиламина (235 мкл, 1,69 ммоль) в метиленхлориде (1,06 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (ISCO, силикагель, 12 г, 0-4% метанол/дихлорметан, градиент в течение 20 минут) с получением (3*S*)-3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пирролидин-1-карбоксамида (48,4 мг, 0,138 ммоль, 33%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,08 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,89 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,84-6,71 (м, 3H), 5,12 (с, 1H), 3,55 (с, 6H), 3,50-3,37 (м, 1H), 2,25-2,01 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 351,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 89 Получение 6-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксамида (Соединение 135)



Этап 1: Получение 3-бензил 6-этил 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3,6-дикарбоксилата



К раствору бензил-2,5-дигидро--*1H*--пиррол-1-карбоксилата (5,3 мл, 26 ммоль) и

димера ацетата родия (II) (70 мг, 0,16 ммоль) в сухом 1,2-дихлорэтано (60 мл) при 80°C медленно в течение 5 часов добавляли этил 2-диазоацетат (15,5 мл, 130 ммоль) в сухом дихлорэтано (124 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часов. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=6/4) с получением 3-бензил-6-этил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилата (6 г, 20,7 ммоль, 80%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 290,1  $[M+H]^+$ .

Этап 2: Получение бензил 6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата



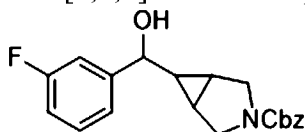
К смеси 3-бензил-6-этил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилата (2,0 г, 6,9 ммоль) в сухом дихлорметане (30 мл) при -70 °C добавляли раствор диизобутилалюминий гидрида (27,6 мл, 27,6 ммоль, 1 М). Смесь перемешивали при -70 °C в течение 1 часа и при 25 °C в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и гасили водным тартратом калия-натрия. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои концентрировали под давлением и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением бензил-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (300 мг, 1,21 ммоль, 18%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 248,1  $[M+H]^+$ .

Этап 3: Получение бензил 6-формил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата



К раствору бензил 6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (700 мг, 2,83 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) при 25 °C добавляли йодооксибензойную кислоту (1,58 г, 5,66 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Смесь гасили водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл), затем перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Твердое вещество фильтровали, и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением бензил-6-формил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (500 мг, 2,04, 68%) как желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 268,1  $[M+Na]^+$ .

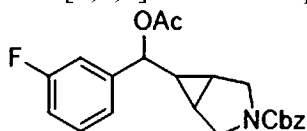
Этап 4: Получение бензил 6-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата



К раствору (3-фторфенил)бромида магния (850 мг, 3,46 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C добавляли бензил-6-формил-3-

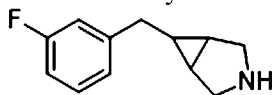
азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат ( 7 мл, 1М, 7,0 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100% этилацетат), получая бензил 6-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (1,0 г , 2,74 ммоль, 80%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 364,1  $[M+Na]^+$ .

Этап 5: Получение бензил 6-(ацетокси(3-фторфенил)метил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата



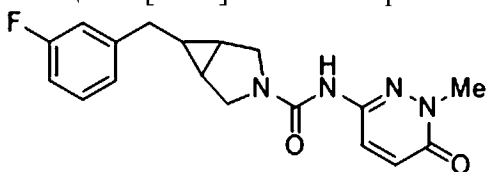
К смеси бензил 6-((3-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (800 мг, 5,6 ммоль) и триэтиламина (2,5 мл, 16,8 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°С добавляли ацетилхлорид (1 мл, 14 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Добавляли воду и водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением бензил 6-(ацетокси(3-фторфенил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (400 мг, 0,985 ммоль, 18%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 406,1  $[M+Na]^+$ .

Этап 6: Получение 6-(3-фторбензил)-3-азабицикло[3,1,0]гексана



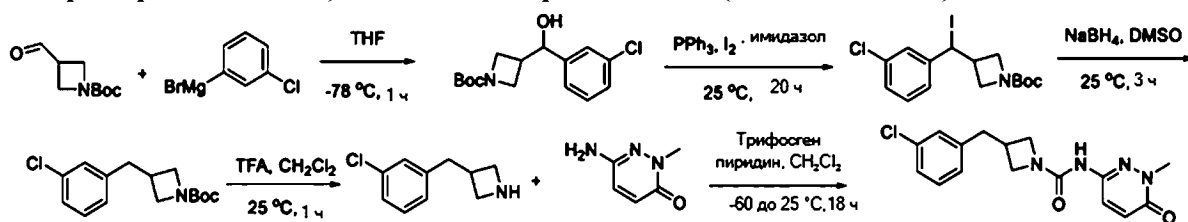
К раствору бензил 6-(ацетокси(3-фторфенил)метил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (400 мг, 1,04 ммоль) в метаноле (40 мл) был добавлен палладий на угле (300 мг, 10% мас.). Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 3 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (50 мл) и водой (30 мл), и водный слой доводили до pH 3 с помощью 1 н. соляной кислоты. Водный слой доводили до pH ~ 8 бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 6-(3-фторбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (170 мг, 0,884 ммоль, 85%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 192,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 7. Получение 6-(3-фторбензил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид.

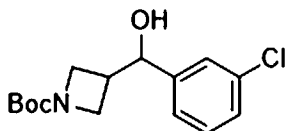


К раствору 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (85 мг, 0,68 ммоль) в пиридине (215 мг, 2,72 ммоль) и дихлорметане (5 мл) при -78 °С добавляли раствор трифосгена (100 мг, 0,68 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч перед добавлением 6-(3-фторбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексана (130 мг, 0,68 ммоль) в пиридине (215 мг, 2,72 ммоль) и дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Добавляли воду (30 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм × 250 мм колонка, ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 6-(3-фторбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксамида (42,9 мг, 0,125 ммоль, 18%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 8,88 (с, 1H), 7,67 (д, *J*=10 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,12-7,10 (м, 2H), 7,02 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,87 (д, *J*=10 Гц, 1H), 3,63-3,60 (м, 4H), 3,54 (с, 3H), 2,59 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,55 (м, 2H), 0,79 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 343,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 90 Получение 3-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)азетидин-1-карбоксамида (Соединение 22)**

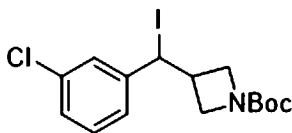


Этап 1: Получение *трет*-бутил 3-((3-хлорфенил)(гидрокси)метил)азетидин-1-карбоксилата



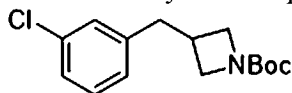
К раствору *трет*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (800 мг, 4,3 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при -78 °С добавляли (3-хлорфенил)бромид магния (10,8 мл, 0,4 М в тетрагидрофуране). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением *трет*-бутил-3-((3-хлорфенил)(гидрокси)метил)азетидин-1-карбоксилата (700 мг, 2,19 ммоль, 51%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 320,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение *трет*-бутил 3-((3-хлорфенил)йодометил)азетидин-1-карбоксилата



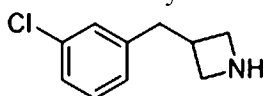
Суспензию трифенилфосфина (1,3 г, 5,0 ммоль) и йода (1,26 г, 5,0 ммоль) в ацетоне (5 мл) и тетрагидрофуране (30 мл) перемешивали при 25 °С в течение 15 минут, затем добавляли имидазол (340 мг, 5,0 ммоль) вслед за *трет*-бутил-3-((3-хлорфенил)(гидрокси)метил)азетидин-1-карбоксилатом (600 мг, 2,0 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 часов. Растворитель концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли этилацетатом (50 мл), и органический слой промывали водным сульфитом натрия (30 мл) и рассолом (30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный *трет*-бутил-3-((3-хлорфенил)иодметил)азетидин-1-карбоксилат (2,0 г, 2,0 ммоль, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 429,9  $[M+Na]^+$ .

Этап 3: Получение *трет*-бутил 3-(3-хлорбензил)азетидин-1-карбоксилата



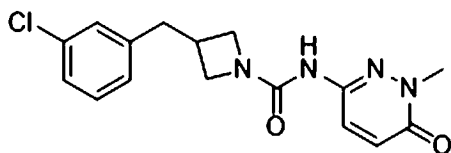
К смеси *трет*-бутил 3-((3-хлорфенил)иодметил)азетидин-1-карбоксилата (2,0 г, 2,0 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляли боргидрид натрия (151 мг, 4,0 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. Добавляли этилацетат (50 мл) и воду (50 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением *трет*-бутил 3-(3-хлорбензил)азетидин-1-карбоксилата (100 мг, 15% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 282,3  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 3-(3-хлорбензил)азетидина



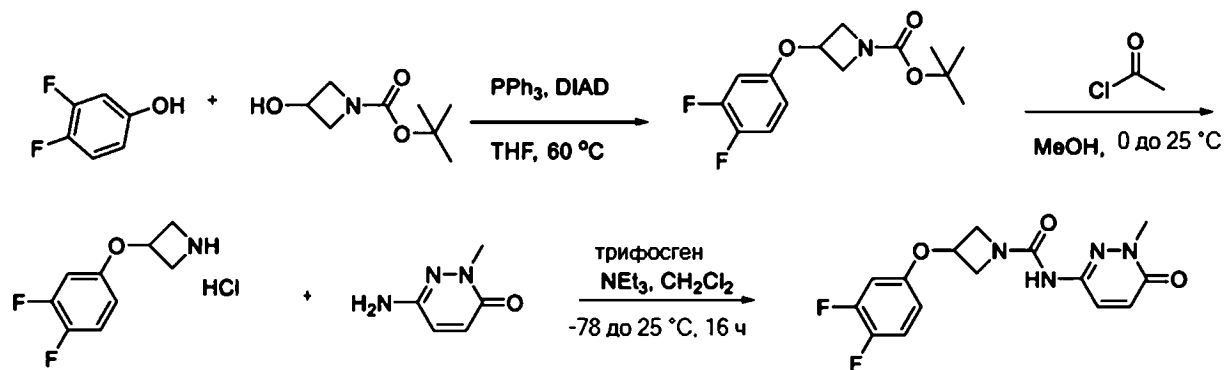
Смесь *трет*-бутил-3-(3-хлорбензил)азетидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,35 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1,0 мл) в дихлорметане (5 мл) при 25 °С перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли дихлорметаном (20 мл) и водой (20 мл). Водную фазу доводили до ~ рН 9 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный 3-(3-хлорбензил)азетидин (65 мг) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 182,1  $[M+H]^+$ .

Этап 5: Получение 3-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)азетидин-1-карбоксамид

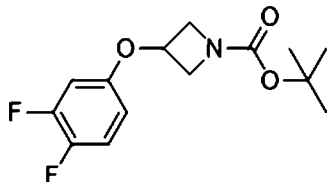


К раствору трифосгена (53 мг, 0,18 ммоль) в сухом дихлорметане (3 мл)  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-он (45 мг, 0,36 ммоль) и пиридин (114 мг, 1,44 ммоль) в сухом дихлорметане (4 мл). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 перед добавлением 3-(3-хлорбензил)азетидина (65 мг, 0,36 ммоль) и пиридина (114 мг, 1,44 ммоль) в сухом дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Реакционный раствор промывали водой (10 мл) и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец растворяли в минимальном количестве *N*, *N*-диметилформамида и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 10 мкм, 21 мм x 250 мм колонка, ацетонитрил/водный раствор ацетата аммония 10 мМ) с получением 3-(3-хлорбензил)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)азетидин-1-карбоксамида (23,1 мг, 0,069 ммоль, 19%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  10,13 (с, 1H), 8,35 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,77 (дд,  $J_1=2,0$  Гц,  $J_2=8,4$  Гц, 1H), 7,24-7,28 (м, 2H), 7,15-7,18 (м, 1H), 7,06 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,78 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 333,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 91 Получение 3-(3,4-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)азетидин-1-карбоксамида (Соединение 23)**



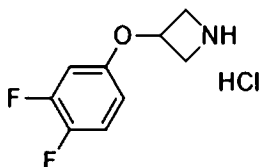
Этап 1: Получение *tert*-бутил 3-(3,4-дифторфенокси)азетидин-1-карбоксилата



К охлажденному льдом раствору 3,4-дифторфенола (411 мг, 3,16 ммоль), *tert*-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,88 ммоль) и трифенилфосфина (904 мг, 3,45 ммоль) в тетрагидрофуране (7,19 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (621 мкл, 3,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 48 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном

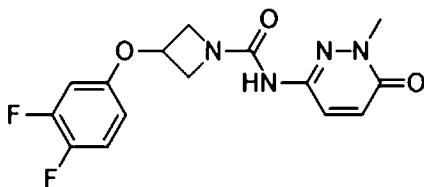
давлении и распределяли между водой и диэтиловым эфиром (50 мл). Объединенные органические слои экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл × 2), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (ISCO, 24 г, 0-30% этилацетат/гексаны, градиент в течение 20 минут) с получением *трет*-бутил 3-(3,4-дифторфенокси)азетидин-1-карбоксилата (694 мг, 2,43 ммоль, 70%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,08 (дт,  $J=10,0$ , 9,0 Гц, 1H), 6,59 (ддд,  $J=11,6$ , 6,5, 3,0 Гц, 1H), 6,44 (дтд,  $J=9,1$ , 3,2, 1,8 Гц, 1H), 4,82 (тт,  $J=6,4$ , 4,1 Гц, 1H), 4,30 (ддд,  $J=9,7$ , 6,4, 1,1 Гц, 2H), 3,99 (ддд,  $J=9,7$ , 4,1, 1,1 Гц, 2H), 1,45 (д,  $J=1,3$  Гц, 9H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 186,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Этап 2: Получение 3-(3,4-дифторфенокси)азетидин гидрохлорида



К раствору трет-бутил-3-(3,4-дифторфенокси)азетидин-1-карбоксилата (0,695 г, 2,43 ммоль) в метаноле (8,10 мл) при 0°C по каплям добавляли ацетилхлорид (862 мкл, 12,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Летучие компоненты концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида 3-(3,4-дифторфенокси)азетидина (563 мг, 2,54 ммоль) в виде желтого твердого вещества. Материал был использован на следующем этапе без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  10,04 (с, 2H), 7,20-6,98 (м, 1H), 6,63 (ддд,  $J=11,2$ , 6,4, 3,0 Гц, 1H), 6,55-6,34 (м, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,23 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 186,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

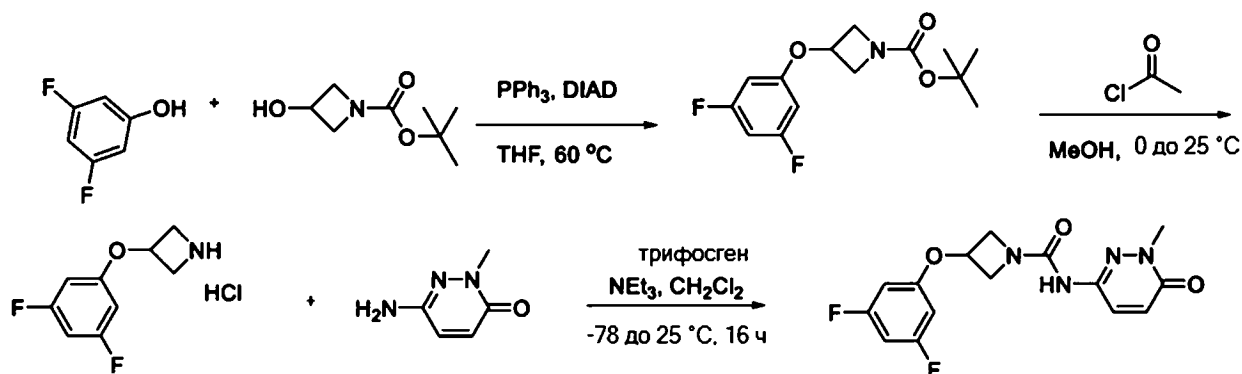
Этап 3: Получение 3-(3,4-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)азетидин-1-карбоксамид



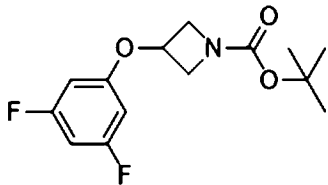
К раствору трифосгена (63,5 мг, 0,2139 ммоль) в метиленхлориде (2,14 мл) при -78°C добавляли раствор 6-амино-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она (56,3 мг, 0,4500 ммоль) и триэтиламина (238 мкл, 1,71 ммоль) в метиленхлориде (1,07 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78 °C, затем добавляли раствор гидрохлорида 3-(3,4-дифторфенокси)азетидина (0,095 г, 0,429 ммоль) и триэтиламина (238 мкл, 1,71 ммоль) в метиленхлориде (1,07 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (ISCO, силикагель, 12 г, 0-4% метанол/дихлорметан, градиент в течение 20 минут) с получением 3-(3,4-

дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)азетидин-1-карбоксамида (56,6 мг, 0,169 ммоль, 39%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,44 (с, 1H), 7,84 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,39 (дт,  $J=10,7, 9,3$  Гц, 1H), 7,03 (ддд,  $J=12,4, 6,7, 3,0$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 6,70 (дтд,  $J=9,1, 3,3, 1,7$  Гц, 1H), 5,09-4,95 (м, 1H), 4,49-4,34 (м, 2H), 3,89 (дд,  $J=10,0, 3,7$  Гц, 2H), 3,55 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 337,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 92 Получение 3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)азетидин-1-карбоксамида (Соединение 24)**

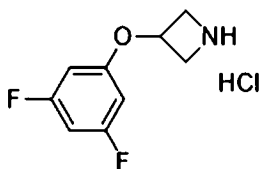


Этап 1: Получение *трет*-бутил 3-(3,5-дифторфенокси)азетидин-1-карбоксилата



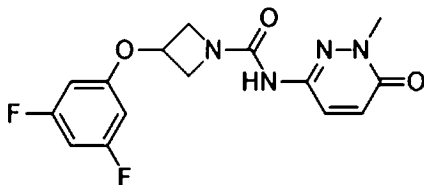
К охлажденному льдом раствору 3,5-дифторфенола (411 мг, 3,16 ммоль), *трет*-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,88 ммоль) и трифенилфосфина (904 мг, 3,45 ммоль) в тетрагидрофуране (7,19 мл) при 0°C по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (621 мкл, 3,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и распределяли между водой и диэтиловым эфиром (50 мл). Объединенные органические слои экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл  $\times$  2), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO, 24 г, 0-30% этилацетат/гексаны, градиент более 20 минут) с получением *трет*-бутил 3-(3,5-дифторфенокси)азетидин-1-карбоксилата (770 мг, 2,69 ммоль, 94%) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  6,47 (тт,  $J=9,0, 2,2$  Гц, 1H), 6,35-6,16 (м, 2H), 4,83 (тт,  $J=6,4, 4,1$  Гц, 1H), 4,31 (ддд,  $J=9,7, 6,4, 1,1$  Гц, 2H), 4,00 (ддд,  $J=9,7, 4,1, 1,1$  Гц, 2H), 1,46 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 286,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Этап 2: Получение 3-(3,5-дифторфенокси)азетидин гидрохлорида



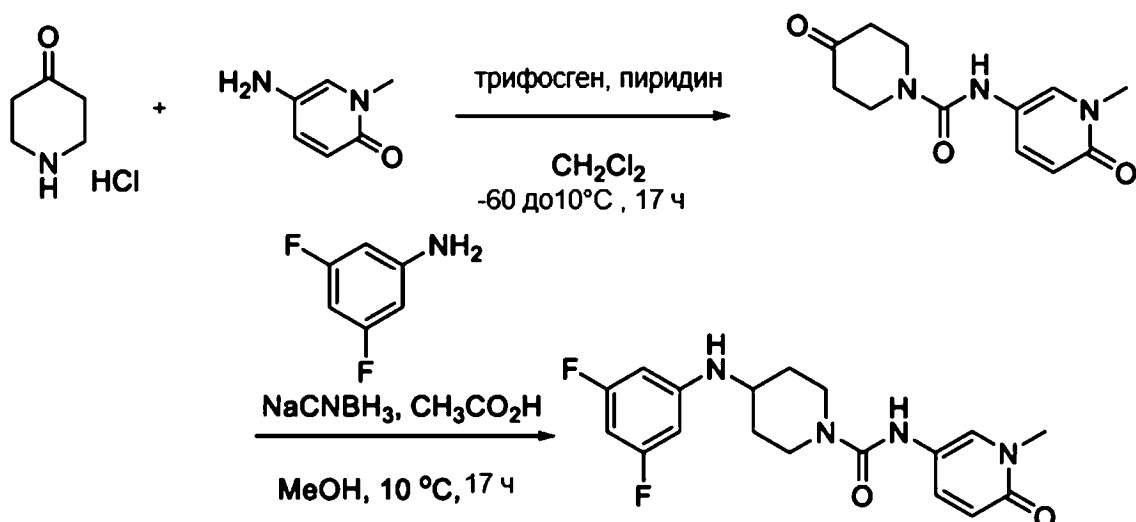
К раствору *трет*-бутил-3-(3,5-дифторфенокси)азетидин-1-карбоксилата (0,695 г, 2,43 ммоль) в метаноле (8,1 мл) при 0°C по каплям добавляли ацетилхлорид (860 мкл, 12,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Летучие компоненты концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида 3-(3,4-дифторфенокси)азетидина (563 мг, 2,54 ммоль) в виде желтого твердого вещества. Материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  10,04 (с, 2H), 7,20-6,98 (м, 1H), 6,63 (ддд,  $J=11,2$ , 6,4, 3,0 Гц, 1H), 6,55-6,34 (м, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,23 (с, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 186,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Этап 3: Получение 3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)азетидин-1-карбоксамида

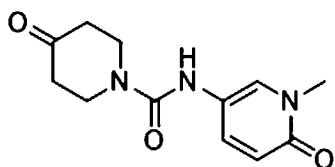


К раствору трифосгена (66,9 мг, 0,226 ммоль) в метиленхлориде (2,25 мл) при -78°C добавляли раствор 6-амино-2-метил-2,3-дигидропиридазин-3-она (59,2 мг, 0,474 ммоль) и триэтиламина (250 мкл, 1,80 ммоль) в метиленхлориде (1,12 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78 °C, затем добавляли раствор гидрохлорида 3-(3,5-дифторфенокси)азетидина (0,100 г, 0,451 ммоль) и триэтиламина (250 мкл, 1,80 ммоль) в метиленхлориде (1,12 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (ISCO, силикагель, 12 г, 0-4% метанол/дихлорметан, градиент в течение 20 минут) с получением 3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)азетидин-1-карбоксамида (30,4 мг, 0,091 ммоль, 23%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,45 (с, 1H), 7,84 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 6,84 (дт,  $J=9,5$ , 2,3 Гц, 1H), 6,68 (дд,  $J=9,2$ , 2,2 Гц, 2H), 5,05 (тд,  $J=6,4$ , 3,4 Гц, 1H), 4,43 (дд,  $J=9,9$ , 6,4 Гц, 2H), 3,90 (дд,  $J=9,9$ , 3,8 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 337,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 93. Получение 4-(3,5-дифторфениламино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 11)**

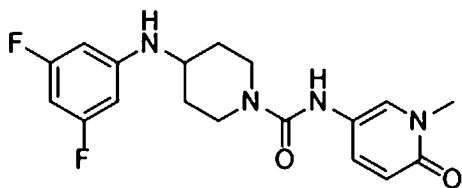


Этап 1: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида



К раствору трифосгена (549 мг, 1,85 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор 5-амино-1-метилпиридин-2 (1*H*)-она (0,595 мг, 3,7 ммоль) и пиридина (1,17 г, 14,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при  $-60^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Затем добавляли раствор гидрохлорида пиперидин-4-она (500 мг, 3,7 ммоль) и пиридина (1,17 г, 14,8 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при  $-60^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $10^\circ\text{C}$  в течение 17 часов. После завершения добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл  $\times$  3). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью ТСХ (дихлорметан/метанол=10/1) с получением *N* (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида (280 мг, 1,12 ммоль, 30%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 250,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

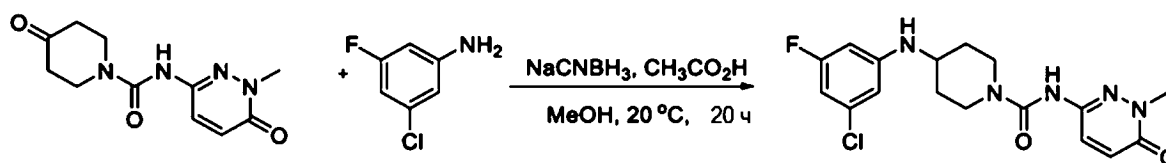
Этап 2: Получение 4-(3,5-дифторфениламино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



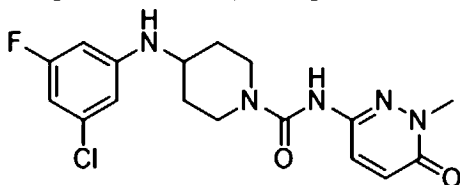
К раствору *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида (120 мг, 0,48 ммоль) в метиловом спирте (15 мл) добавляли 3,5-дифторанилин (124 мг, 0,96 ммоль) и уксусную кислоту (14,4 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при  $10^\circ\text{C}$ .

°С в течение 1 часа. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (90,4 мг, 1,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 10 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, колонка 21×250 мм 10 мкм: ацетонитрил/0,01% водный FA) с получением 4-(3,5-дифторфениламино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (10,4 мг, 0,02 ммоль, 6,0%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (с, 1H), 7,75 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, *J*=9,6, 2,9 Гц, 1H), 6,37-6,07 (м, 5H), 3,98 (д, *J*=13,5 Гц, 2H), 3,45 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,96 (т, *J*=11,3 Гц, 2H), 1,89 (д, *J*=10,0 Гц, 2H), 1,25 (дд, *J*=20,6, 10,1 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 363,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 94** Получение 4-((3-хлоро-5-фторфенил)амино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 93)

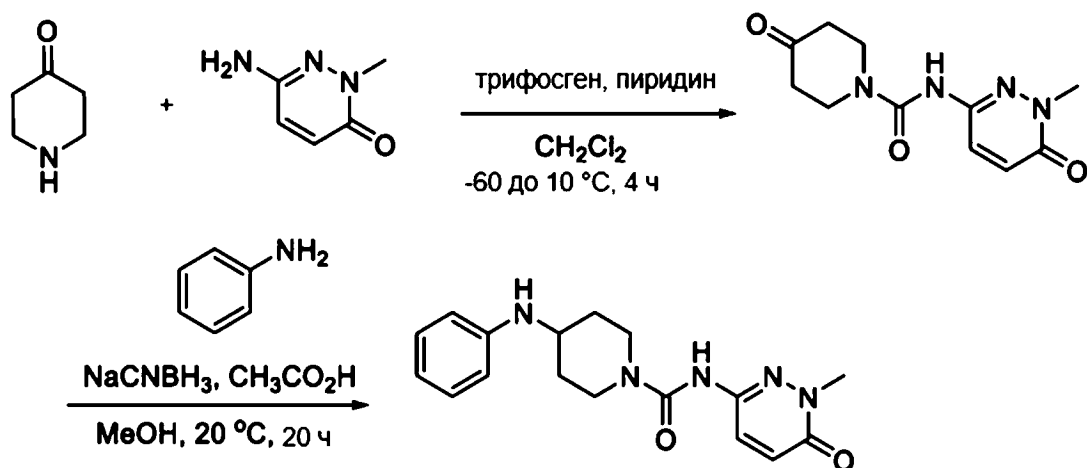


Этап 1: Получение 4-((3-хлоро-5-фторфенил)амино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

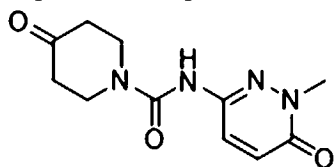


К раствору *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида (0,15 г, 0,6 ммоль) и 3-хлор-5-фторанилина (0,174 г, 1,2 ммоль) в метаноле (15 мл) при 20°С добавляли уксусную кислоту (1 капля) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,113 г, 1,8 ммоль), смесь перемешивали при 20 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 21×250 мм, колонка 10 мкм: ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-((3-хлоро-5-фторфенил)амино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (0,026 г, 0,068 ммоль, 11%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,31 (с, 1H), 7,63 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,87 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,47 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,43-6,34 (м, 2H), 6,24 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 4,01 (д, *J*=13,5 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,51-3,44 (м, 1H), 2,99 (т, *J*=11,4 Гц, 2H), 1,88 (д, *J*=10,1 Гц, 2H), 1,26 (дд, *J*=20,7, 9,9 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 380,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 95.** Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(фениламино)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 91)

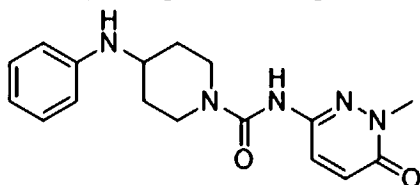


Этап 1: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида



К суспензии 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (2,50 г, 20,0 ммоль) и пиридина (6,4 мл, 80,0 ммоль) в сухом дихлорметане (100 мл) при  $-60^\circ\text{C}$  добавляли трифосген (2,96 г, 10,0 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-60^\circ\text{C}$  в течение 1 часа и медленно нагревали до  $-10^\circ\text{C}$  в течение 1 часа с получением прозрачного желтого раствора. Смесь охлаждали до  $-60^\circ\text{C}$  и добавляли раствор гидрохлорида пиперидин-4-она (2,70 г, 20,0 ммоль) и пиридина (6,4 мл, 80,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (50 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=10/1) с получением *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида (3,15 г, 12,6 ммоль, 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 251,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

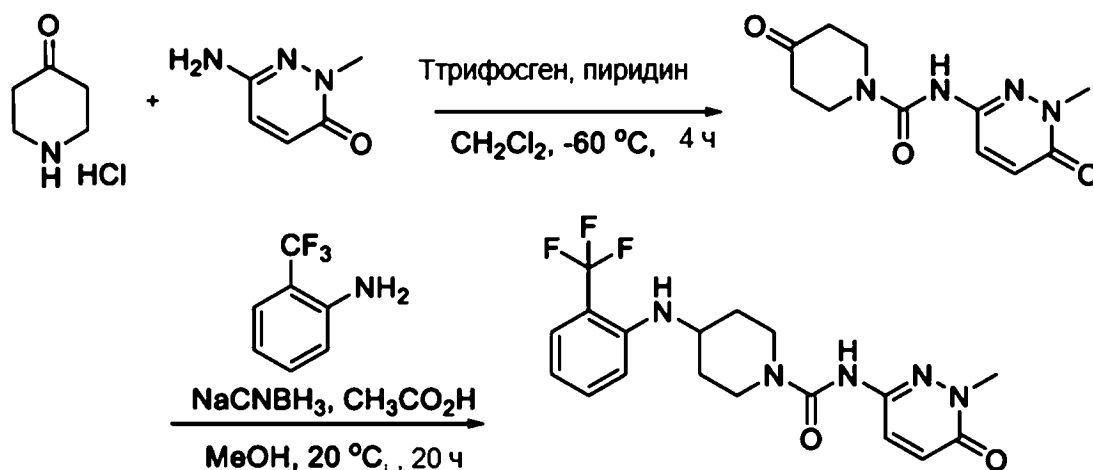
Этап 2: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(фениламино)пиперидин-1-карбоксамида



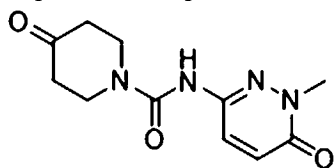
К раствору *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида (200 мг, 0,8 ммоль) и анилина (206 мг, 1,6 ммоль) в метаноле (10 мл) при  $20^\circ\text{C}$  добавляли уксусную кислоту (1 капля) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем добавляли цианоборгидрид натрия (150 мг, 2,4 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при 20 °С в течение 20 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 21×250 мм, колонка 10 мкм: ацетонитрил/10 мМ водный раствор ацетата аммония) с получением *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(фениламино)пиперидин-1-карбоксамида (75,2 мг, 0,23 ммоль, 29%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (с, 1H), 7,63 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 7,06 (т, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,88 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,59 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,50 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 5,47 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 4,01 (д, *J*=13,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,43 (с, 1H), 2,99 (т, *J*=11,5 Гц, 2H), 1,90 (д, *J*=10,6 Гц, 2H), 1,28 (дд, *J*=20,8, 9,9 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 328,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 96. Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)фениламино)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 92)**



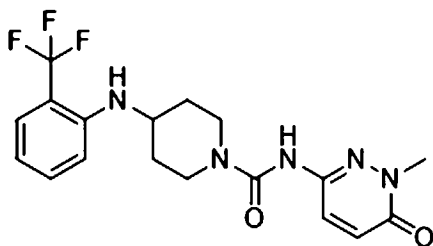
Этап 1: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида



К суспензии 6-амино-2-метилпиридазин-3(2H)-она (2,50 г, 20,0 ммоль) и пиридина (6,4 мл, 80,0 ммоль) в сухом дихлорметане (100 мл) при -60 °С добавляли трифосген (2,96 г, 10,0 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 1 часа, затем медленно нагревали до -10 °С в течение 1 часа с получением прозрачного желтого раствора. Смесь охлаждали до -60 °С и добавляли раствор гидрохлорида пиперидин-4-она (2,70 г, 20,0 ммоль) и пиридина (6,4 мл, 80,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. После завершения смесь гасили метанолом (50 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=10/1) с получением *N*-(1-метил-6-

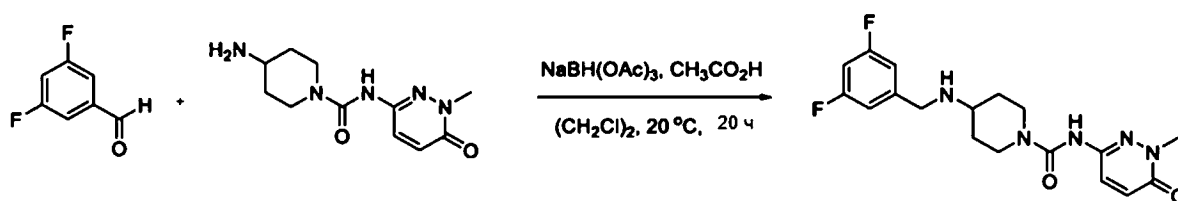
оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-оксопиперидин-1- карбоксамида (3,15 г, 12,6 ммоль, 63%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 251,1  $[M+H]^+$ .

Этап 2: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)фениламино)пиперидин-1-карбоксамида

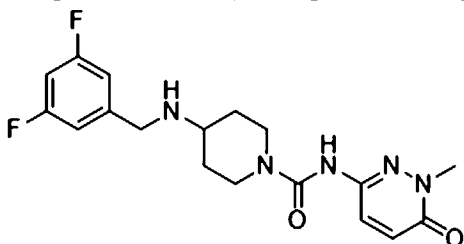


К раствору *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида (0,2 г, 0,8 ммоль) и 2-(трифторметил)анилина (0,258 г, 1,6 ммоль) в метаноле (10 мл) при 20 °С добавляли уксусную кислоту (1 капля) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 20°С в течение 1 часа, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,15 г, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 20 ч и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 21×250 мм, колонка 10 мкм: ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)фениламино)пиперидин-1-карбоксамида (0,007 г, 0,019 ммоль, 2%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,31 (с, 1H), 7,64 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J=7,5, 5,3$  Гц, 2H), 6,99 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,89 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 6,71 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,70 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,68 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,97 (т,  $J=11,8$  Гц, 2H), 1,90 (д,  $J=10,2$  Гц, 2H), 1,46 (дд,  $J=20,7, 11,0$  Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 396,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 97** Получение 4-(3,5-дифторбензиламино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 104)



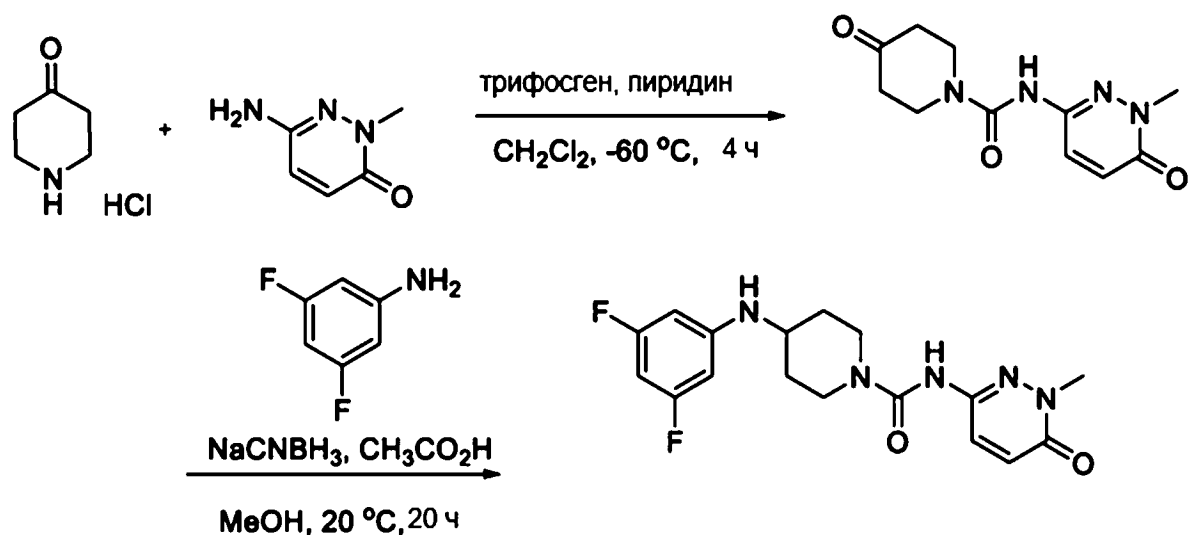
Этап 1: Получение 4-(3,5-дифторбензиламино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



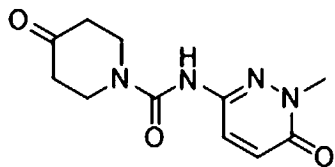
Раствор 4-амино-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (251 мг, 1,0 ммоль) и 3,5-дифторбензальдегида (142 мг, 1,0 ммоль) в

дихлорэтано (9 мл) и уксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч перед добавлением ацетатом боргидрида натрия (318 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растворяли в минимальном количестве *N, N*-диметилформаида и очищали препаративной ВЭЖХ (SunFire C18, 4,6×50 мм, колонка 3,5 мкм: Xbridge C18, 3,5 мкм, колонка 4,6×50 мм: использовали градиент 5-95% за 1,5 мин при 2 мл/мин [ацетонитрил/0,01% водная муравьиная кислота]), чтобы получить 4-(3,5-дифторбензиламино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (29,4 мг, 0,08 ммоль, 8%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,61-7,59 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 7,26-7,00 (м, 3H), 6,87 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,87 (т, *J*=11,2 Гц, 2H), 2,57-2,53 (м, 1H), 1,80 (д, *J*=10,2 Гц, 2H), 1,20-1,17 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 378,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 98** Получение 4-((3,5-дифторфенил)амино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 94)



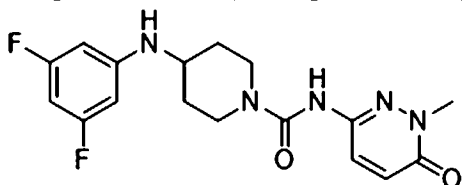
Этап 1: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамид



К суспензии 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (2,50 г, 20,0 ммоль) и пиридина (6,4 мл, 80,0 ммоль) в сухом дихлорметане (100 мл) при -60 °С добавляли трифосген (2,96 г, 10,0 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 1 часа и медленно нагревали до -10 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до -60 °С и добавляли раствор гидрохлорида пиперидин-4-она (2,70 г, 20,0 ммоль) и пиридина (6,4 мл, 80,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (50 мл) и концентрировали в вакууме.

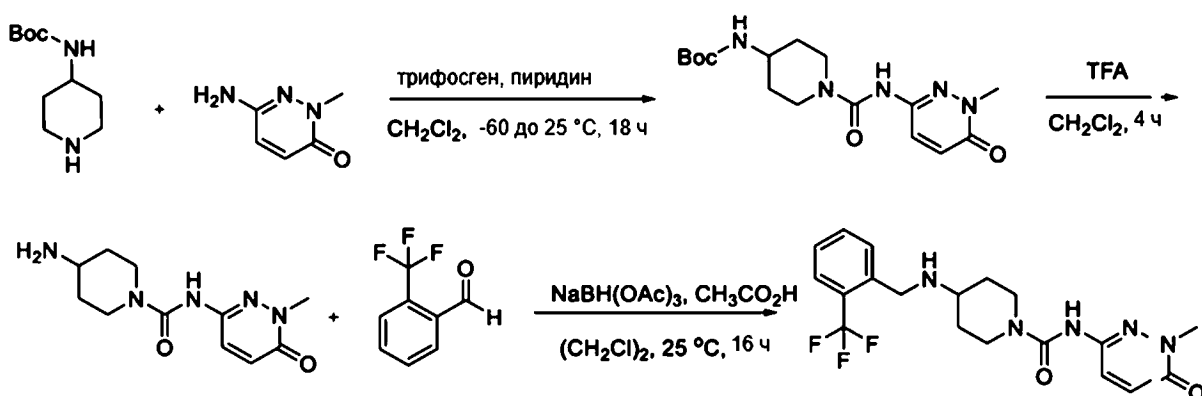
Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол=10/1) с получением *N*--(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида (3,15 г, 12,6 ммоль, 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 251,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение 4-((3,5-дифторфенил)амино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

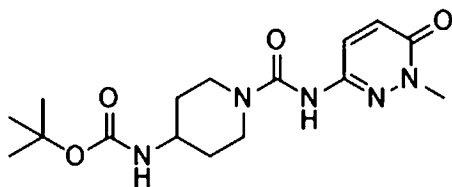


К раствору *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамида (100 мг, 0,4 ммоль) и 3,5-дифторанилина (103 мг, 0,8 ммоль) в метаноле (10 мл) при 20 °С добавляли уксусную кислоту (1 капля) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа, затем добавляли цианоборгидрид натрия (75 мг, 1,2 ммоль), смесь перемешивали при 20 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 21×250 мм, колонка 10 мкм; 10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-((3,5-дифторфенил)амино)-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (20 мг, 0,06 ммоль, 14%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 7,63 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,88 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,30-6,15 (м, 4H), 4,01 (д, *J*=13,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,46 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 2,99 (т, *J*=11,5 Гц, 2H), 1,88 (д, *J*=10,1 Гц, 2H), 1,26 (дд, *J*=20,5, 10,2 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 364,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 99** Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)бензиламино)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 105)

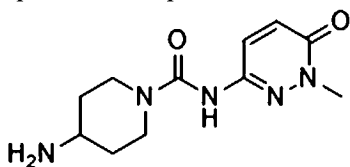


Этап 1: Получение *трет*-бутил 1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-илкарбамоил)пиперидин-4-илкарбамата



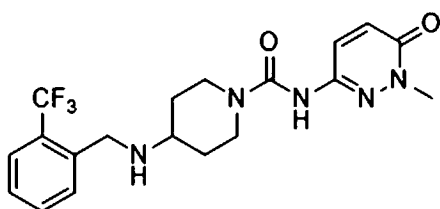
К раствору трифосгена (3,0 г, 10,0 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (2,5 г, 20,0 ммоль) и пиридина (7,6 г, 96 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при -60 °С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 30 минут, а затем при 0 °С в течение 30 минут перед тем, как был добавлен раствор *трет*-бутилпиперидин-4-илкарбамата (4,0 г, 20,0 ммоль) и пиридина (7,6 г, 96 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при -60 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (500 мл × 2). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол от 50/1 до 20/1) с получением *трет*-бутил-1-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-илкарбамоил)пиперидин-4-илкарбамата (4,6 г, 13,1 ммоль, 66%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 352,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 2: Получение 4-амино-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



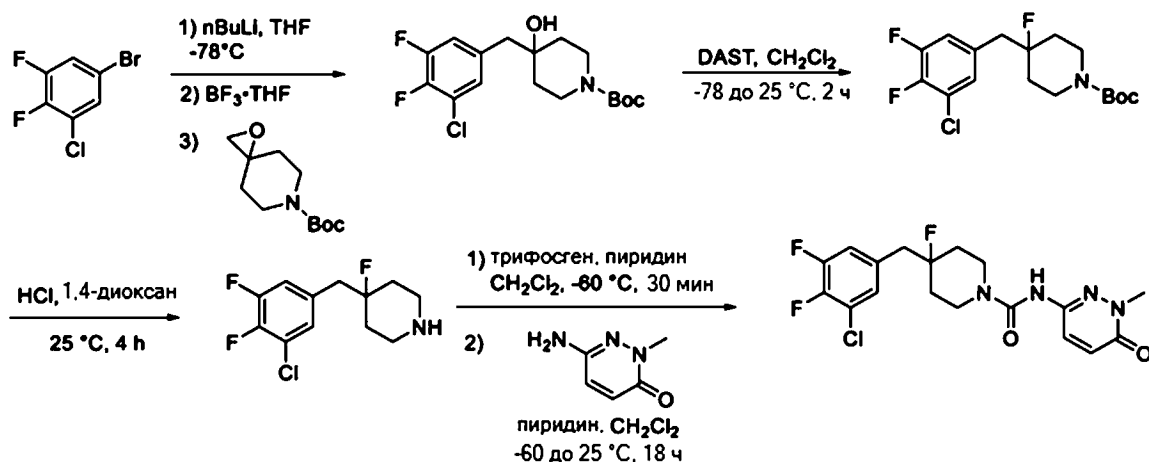
К раствору *трет*-бутил-1-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-илкарбамоил)пиперидин-4-илкарбамата (1,2 г, 3,4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,0 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения неочищенный остаток доводили до pH=9 раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол от 20/1 до 10/1) с получением 4-амино-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (0,67 г, 2,7 ммоль, 78%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (с, 1H), 7,61-7,58 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 6,86-6,84 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 4,06-3,89 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,32 (с, 2H), 2,95-2,80 (м, 2H), 2,76-7,74 (м, 1H), 1,69-1,65 (м, 2H), 1,14-1,11 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 252,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Этап 3: Получение *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)бензиламино)пиперидин-1-карбоксамида

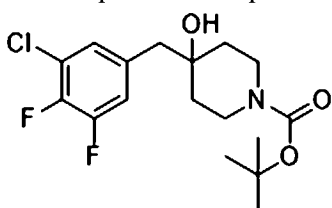


Раствор 4-амино-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксиамида (251 мг, 1,0 ммоль) и 2-(трифторметил)бензальдегида (174 мг, 1,0 ммоль) в дихлорэтано (9 мл) и уксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли ацетат боргидрида натрия (318 мг, 1,5 ммоль) и перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (SunFire C18, 4,6×50 мм, колонка 3,5 мкм: Xbridge C18 3,5 мкм, колонка 4,6×50 мм; градиент 5-95% за 1,5 мин при 2 мл/мин, ацетонитрил/0,01% водный раствор муравьиной кислоты), чтобы получить *N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)бензиламино)пиперидин-1-карбоксамид (57,8 мг, 0,14 ммоль, 14%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1H), 7,83 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,73-7,57 (м, 3H), 7,44 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,87 (д, *J*=9,9 Гц, 1H), 3,94 (д, *J*=13,5 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,88 (т, *J*=11,2 Гц, 2H), 2,61 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 2,21-2,19 (м, 1H), 1,81 (д, *J*=10,1 Гц, 2H), 1,22-1,20 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР) *m/z*: 410,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 100** Получение 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)-4-фторо-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксиамида (Соединение 66)

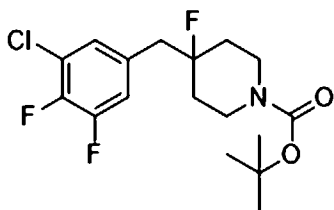


Этап 1: Получение *tert*-бутил 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)-4-гидрокси-1-карбоксилата



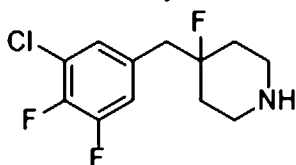
К раствору 5-бром-1-хлор-2,3-дифторбензола (4,5 г, 19,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (60 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М, 8,7 мл, 21,9 ммоль) по каплям в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч, затем медленно добавляли эфират трифторида бора (47 мас.%, 5,6 мл, 20,6 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 15 минут, после чего по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилата (4,2 г, 19,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов, а затем при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и подщелачивали до  $\text{pH}=9$  с помощью 2 *N* водного раствора гидроксида натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (60 мл  $\times$  2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью Combi-Flash (Biotage, 80 г силикагеля, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 20 до 30%) с получением *трет*-бутил-4-(3-хлор-4,5-дифторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (4 г, 11,08 ммоль, 55%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 306,2  $[\text{M}-56+\text{H}]^{+}$ .

Этап 2: Получение *трет*-бутил 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)-4-фторопиперидин-1-карбоксилата



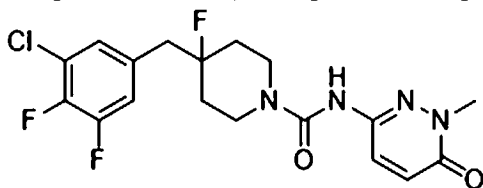
К раствору трифторида диэтиламино серы (2,85 мл, 21,6 ммоль) в сухом дихлорметане (80 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор *трет*-бутил-4-(3-хлор-4,5-дифторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,9 г, 10,8 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл) по каплям в атмосфере азота. После добавления реакцию нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью Combi-Flash (Biotage, 80 г силикагеля, элюировали этилацетатом в петролейном эфире от 10 до 20%) с получением *трет*-бутил-4-(3-хлор-4,5-дифторбензил)-4-фторопиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 4,96 ммоль, 46%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 308,1  $[\text{M}-56+\text{H}]^{+}$ .

Этап 3: Получение 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)-4-фторопиперидина



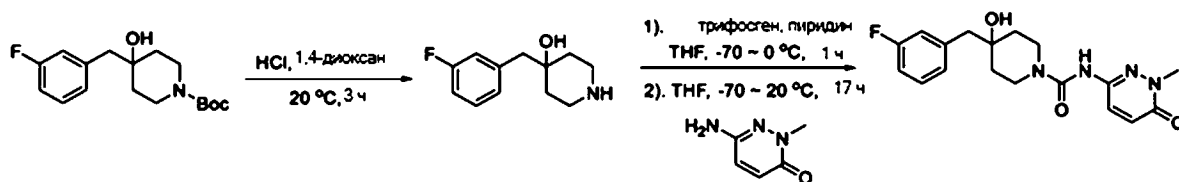
Раствор *трет*-бутил-4-(3-хлор-4,5-дифторбензил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 4,68 ммоль) и соляной кислоты в растворе 1,4-диоксана (4 М, 40 мл) перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли дихлорметаном (50 мл), нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(3-хлор-4,5-дифторбензил)-4-фторпиперидина (0,8 г, 3,04 ммоль, 65%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 264,1  $[M+H]^+$ .

Этап 4: Получение 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)-4-фторо-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид

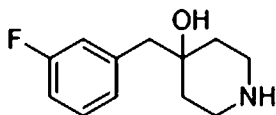


К раствору трифосгена (0,18 г, 0,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при -60 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3 (2*H*)-она (0,15 г, 1,2 ммоль) и пиридина (0,38 г, 4,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при -60 °С в течение 30 минут. Затем добавляли раствор 4-(3-хлор-4,5-дифторбензил)-4-фторпиперидина (0,38 г, 1,44 ммоль) и пиридина (0,45 г, 5,78 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -60 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой (40 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 21×250 мм, колонка 10 мкм; ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-хлоро-4,5-дифторбензил)-4-фторо-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (140 мг, 0,34 ммоль, 28%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,63 (д,  $J=9,6$ , 1H), 7,38-7,45 (м, 1H), 7,14-7,23 (м, 1H), 6,88 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 3,96 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,91-3,12 (м, 4H), 1,60-1,84 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 415,0  $[M+H]^+$ .

**Пример 101. Получение 4-(3-фторбензил)-4-гидрокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (Соединение 47)**

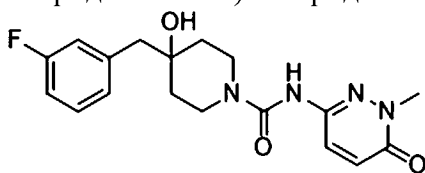


Этап 1: Получение 4-(3-фторбензил)пиперидин-4-ола



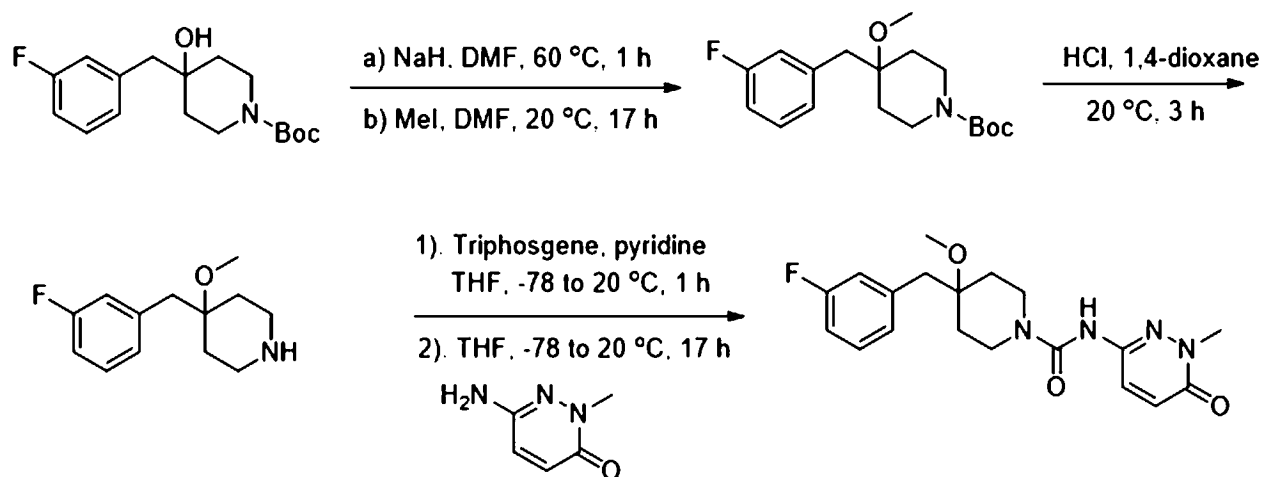
Раствор *трет*-бутил-4-(3-фторбензил) 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,4-диоксан 6,47 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (4 мл, 4 М) перемешивали при 20 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления летучих веществ. Неочищенный остаток разбавляли метанолом (30 мл) и добавляли карбонат калия (2,0 г). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч и фильтровали, фильтрат концентрировали, получая 4-(3-фторбензил)пиперидин-4-ол (1,20 г, 0,47 ммоль, 88%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 210,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Получение 4-(3-фторбензил)-4-гидрокси-*N*--(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида

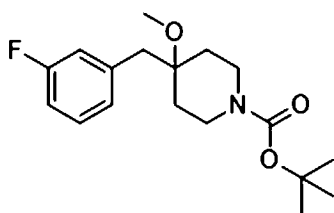


К раствору трифосгена (136 мг, 0,46 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -70 °С добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3(2*H*)-она (144 мг, 1,15 ммоль) и пиридина (363 мг, 4,6 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в атмосфере аргона. Смесь нагревали от -70 °С до 20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -70 °С, затем добавляли раствор 4-(3-фторбензил)пиперидин-4-ола (240 мг, 1,15 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при -70 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Реакционный раствор гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в минимальном количестве *N,N*-диметилформамида и очищали препаративной ВЭЖХ (Boston C18, 21×250 мм, колонка 10 мкм; ацетонитрил/10 mM водный раствор ацетата аммония) с получением 4-(3-фторбензил)-4-гидрокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (76 мг, 0,21 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,18 (с, 1H), 7,60 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,30 (к,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,00-7,07 (м, 3H), 6,86 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,79 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,09 (т,  $J=11,2$  Гц, 2H), 2,71 (с, 2H), 1,33-1,47 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 361,2  $[M+H]^+$ .

**Пример 102** Получение 4-(3-фторбензил)-4-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (Соединение 48)

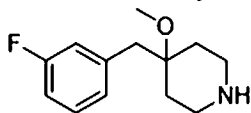


Этап 1: Получение трет-бутил 4-(3-фторбензил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата



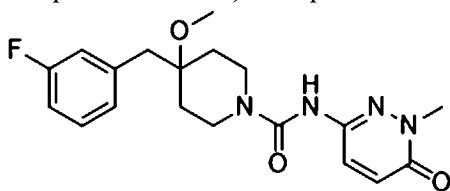
К раствору *трет*-бутил-4-(3-фторбензил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 2,26 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (20 мл) при 20 °C добавляли гидрид натрия (271 мг, 6,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 1 часа, затем охлаждали до 20 °C и добавляли йодметан (964 мг, 6,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 17 часов. Реакционный раствор выливали в холодную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл  $\times$  2), рассолом (100 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный *трет*-бутил-4-(3-фторбензил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат (702 мг, 2,17 ммоль, 96%) получали в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 224,3  $[M-100+H]^+$ . Материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение 4-(3-фторбензил)-4-метоксипиперидина



Раствор *трет*-бутил-4-(3-фторбензил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (702 мг, 2,17 ммоль) и соляной кислоты в 1,4-диоксане (10 мл, 4 *M*) перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли солевым раствором (20 мл), а затем насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(3-фторбензил)-4-метоксипиперидина (480 мг, 2,15 ммоль, 99%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 224,3  $[M+H]^+$ . Материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

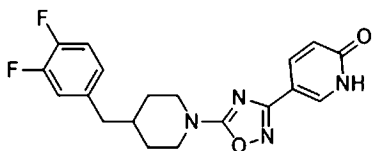
Этап 3: Получение 4-(3-фторбензил)-4-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида



К раствору трифосгена (212 мг, 0,72 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при  $-70^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор 6-амино-2-метилпиридазин-3 (2*H*)-она (224 мг, 1,79 ммоль) и пиридина (566 мг, 7,16 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали от  $-70^{\circ}\text{C}$  до  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали до  $-70^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли раствор 4-(3-фторбензил)пиперидин-4-ола (480 мг, 2,15 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт разбавляли ацетонитрилом (15 мл), выливали в холодную воду (40 мл) и подкисляли до pH 3 ~ 4 с помощью 6 *M* водного раствора соляной кислоты. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме, получая 4-(3-фторбензил)-4-метокси-*N*-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил) пиперидин- 1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (354 мг, 0,95 ммоль, 53%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (с, 1H), 7,59 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J=14,8$  Гц,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6,99-7,05 (м, 3H), 6,86 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 3,81 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,97 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,81 (с, 2H), 1,60 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H) 1,36-1,43 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 375,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

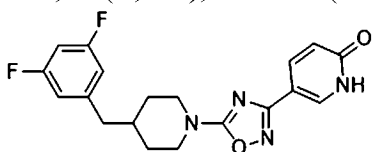
### Пример 103 Данные о характеристиках Соединений изобретения

Следующие ниже соединения были синтезированы методами, аналогичными описанным выше.



Соединение 1

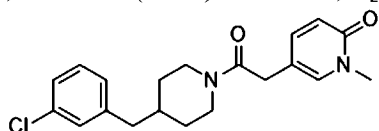
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  12,04 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,05 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 6,43 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,01 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 3,10 (т,  $J=12,4$  Гц, 2H), 2,58 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 1,83-1,84 (м, 1H), 1,64 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 1,19-1,27 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 373,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 2

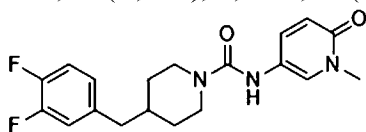
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  12,04 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77-7,85 (м, 1H), 7,26-7,38 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,43 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,00 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,09 (т,

$J=10,4$  Гц, 2H), 2,55 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 1,878-1,82 (м, 1H), 1,64 (д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 1,17-1,27 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 373,2  $[M+H]^+$ .



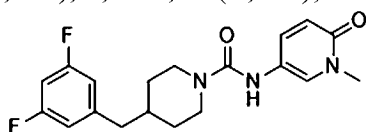
#### Соединение 4

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,48 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 3H), 7,15 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,32 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 4,33 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 3,92 (д,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,53-2,47 (м, 3H), 1,80-1,74 (м, 1H), 1,58-1,54 (м, 2H), 1,10-0,93 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 359,1  $[M+H]^+$ .



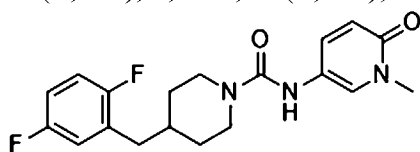
#### Соединение 7

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,15 (с, 1H), 7,75 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,31-7,36 (м, 1H), 7,26-7,30 (м, 1H), 7,02-7,04 (м, 1H), 6,33 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=13,5$  Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,67-2,72 (м, 2H), 2,51-2,53 (м, 2H), 1,70-1,74 (м, 1H), 1,53-1,55 (м, 2H), 1,03-1,11 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 362,1  $[M+H]^+$ .



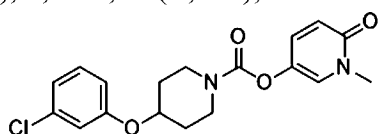
#### Соединение 9

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,14 (с, 1H), 7,74 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J_1=3,0$  Гц,  $J_2=10,0$  Гц, 1H), 7,02-7,07 (м, 1H), 6,94-6,97 (м, 2H), 6,32 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=13,0$  Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,67-2,73 (м, 2H), 2,55-2,57 (м, 2H), 1,74-1,79 (м, 1H), 1,53-1,55 (м, 2H), 1,03-1,17 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 362,1  $[M+H]^+$ .



#### Соединение 10

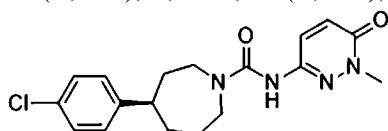
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  8,15 (с, 1H), 7,72 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 2H), 7,09 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,31 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,03-4,00 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,70-2,68 (м, 2H), 2,55 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,75-1,72 (м, 1H), 1,54 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 1,10-1,08 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 362,1  $[M+H]^+$ .



#### Соединение 13

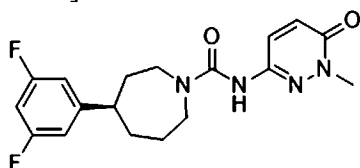
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,46 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,31 (т,  $J=8,2$  Гц,

1H), 7,11 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,07-6,87 (м, 3H), 4,75-4,68 (м, 1H), 3,76-3,73 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,52-3,32 (м, 2H), 1,99-1,96 (м, 2H), 1,67-1,65 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,1  $[M+H]^+$ .



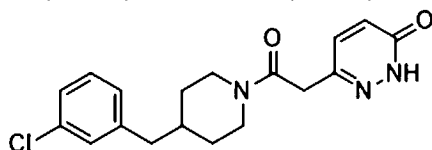
Соединение 31

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,03 (с, 1H), 7,69 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,89 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 3,79-3,69 (м, 1H), 3,65-3,52 (м, 4H), 3,50-3,41 (м, 1H), 3,37-3,29 (м, 1H), 2,74-2,62 (м, 1H), 1,96-1,55 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 361,2  $[M+H]^+$ .



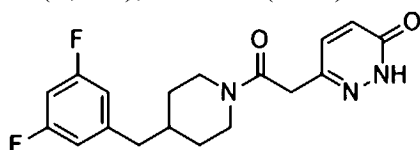
Соединение 32

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,02 (с, 1H), 7,70 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,06-6,95 (м, 3H), 6,89 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,64-3,52 (м, 4H), 3,48-3,38 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 1H), 1,96-1,60 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,1  $[M+H]^+$ .



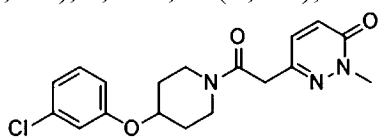
Соединение 34

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,20 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,02 (т,  $J=8,2$  Гц, 3H), 6,87 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т,  $J=12,2$  Гц, 2H), 2,55 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,75-1,72 (м, 1H), 1,54 (д,  $J=12,0$  Гц, 2H), 1,13-1,05 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 346,1  $[M+H]^+$ .



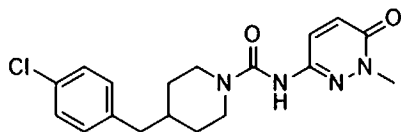
Соединение 35

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  12,81 (с, 1H), 7,27 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,01-7,07 (м, 1H), 6,93-6,95 (м, 2H), 6,80 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,88 (д,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,97 (т,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,51-2,56 (м, 3H), 1,78-1,84 (м, 1H), 1,54-1,56 (м, 2H), 0,98-1,15 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 348,1  $[M+H]^+$ .



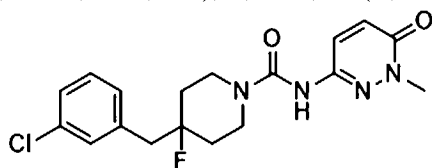
Соединение 39

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,31 (дд,  $J=13,1$ , 5,6 Гц, 2H), 7,09 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,98 (дд,  $J=13,3$ , 4,9 Гц, 2H), 6,88 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 4,79-4,52 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,75 (д,  $J=11,3$  Гц, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,41 (дд,  $J=8,8$ , 5,0 Гц, 1H), 3,30-3,16 (м, 1H), 2,05-1,81 (м, 2H), 1,57 (дд,  $J=42,3$ , 8,7 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 362,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



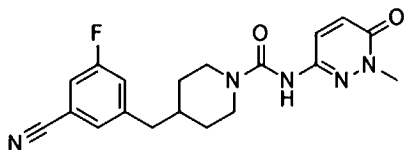
Соединение 43

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,19 (с, 1H), 7,60-7,58 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,34-7,31 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,21-7,20 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,86-6,84 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 4,05-4,02 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,71-2,70 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,53-2,50 (м, 2H), 1,70-1,68 (м, 1H), 1,54-1,52 (д,  $J=12,2$  Гц, 2H), 1,19-0,99 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 361,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



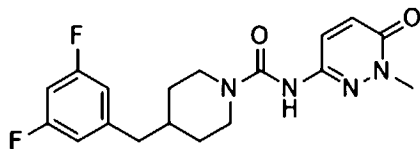
Соединение 46

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,32 (шир. с, 1H), 7,62 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,28-7,40 (м, 3H), 7,17-7,23 (м, 1H), 6,88 (д,  $J=10$  Гц, 1H), 3,94 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,91-3,06 (м, 4H), 1,55-1,77 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 379,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



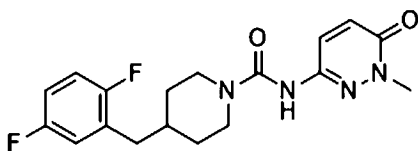
Соединение 50

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,21-9,22 (м, 1H), 7,67-7,70 (м, 1H), 7,61 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,50 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=10,0$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,61-2,63 (м, 2H), 1,77-1,83 (м, 1H), 1,51-1,54 (м, 2H), 1,04-1,15 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 370,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



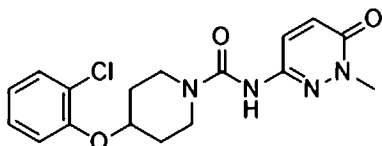
Соединение 51

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,02-7,07 (м, 1H), 6,93-6,97 (м, 2H), 6,87 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=13,5$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,72 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,51-2,57 (м, 2H), 1,75-1,79 (м, 1H), 1,53-1,55 (м, 2H), 1,05-1,13 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



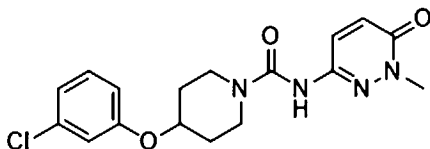
Соединение 53

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,20 (с, 1H), 7,61-7,60 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 2H), 7,14-7,03 (м, 1H), 6,86-6,85 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,72-2,70 (т,  $J=12,1$  Гц, 2H), 2,56-2,53 (м, 2H), 1,76-1,74 (м, 1H), 1,55-1,52 (д,  $J=12,2$  Гц, 2H), 1,30-0,99 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



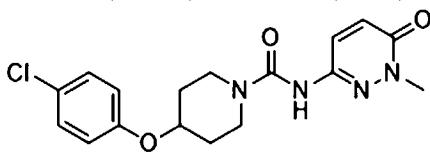
Соединение 69

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,44 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=7,6$  Гц, 1H), 7,25-7,33 (м, 2H), 6,95-6,99 (м, 1H), 6,89 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,72-4,75 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,38-3,44 (м, 2H), 1,90-1,96 (м, 2H), 1,61-1,69 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



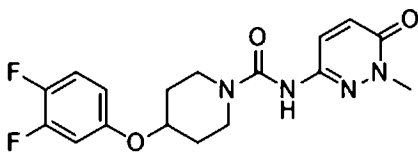
Соединение 70

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,31 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,29 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,05 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 2H), 6,88 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,49-4,85 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,56-3,54 (м, 4H), 3,40-3,29 (м, 2H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,78-1,65 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 71

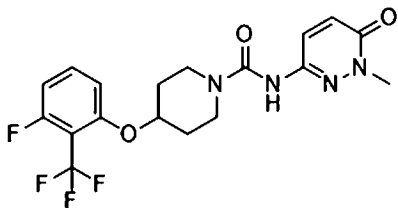
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,32 (с, 1H), 7,62 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,01 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 6,87 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 3,76 (д,  $J=13,7$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,25 (д,  $J=9,9$  Гц, 2H), 1,92-1,90 (м, 2H), 1,69-1,42 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 363,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 80

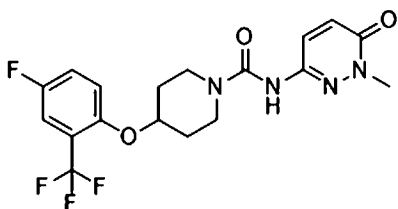
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,63 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J_1=9,6$

Гц,  $J_2=20,0$  Гц, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 6,88 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 6,81-6,85 (м, 1H), 4,56-4,60 (м, 1H), 3,76-3,81 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,24-3,33 (м, 2H), 1,91-1,96 (м, 2H), 1,51-1,60 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 365,0  $[M+H]^+$ .



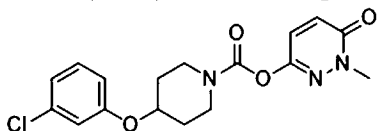
#### Соединение 84

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,33 (с, 1H), 7,78-7,51 (м, 2H), 7,21 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,98-6,95 (м, 1H), 6,87 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,88-4,85 (м, 1H), 3,60-3,58 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,51-3,41 (м, 2H), 2,05-1,84 (м, 2H), 1,79-1,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 415,1  $[M+H]^+$ .



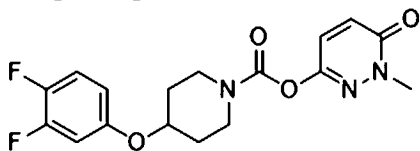
#### Соединение 85

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,32 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 7,50 (т,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,39 (дд,  $J=8,8$ , 4,2 Гц, 1H), 6,86 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1H), 3,60-3,58 (дд,  $J=10,9$ , 7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,48-3,39 (м, 2H), 2,00-1,78 (м, 2H), 1,77-1,45 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 415,0  $[M+H]^+$ .



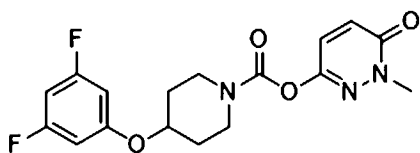
#### Соединение 106

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,46 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,31 (т,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,10 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,03 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 7,02-6,93 (м, 2H), 4,75-4,67 (м, 1H), 3,76-3,74 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,53-3,30 (м, 2H), 1,99-1,97 (м, 2H), 1,67-1,65 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 364,0  $[M+H]^+$ .



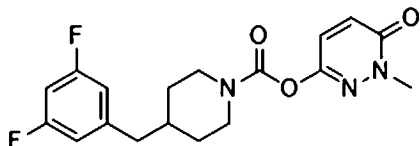
#### Соединение 107

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,47 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,36 (дд,  $J_1=9,2$  Гц,  $J_2=20,0$  Гц, 1H), 7,16-7,21 (м, 1H), 7,05 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6,83-6,87 (м, 1H), 4,61-4,67 (м, 1H), 3,80-3,84 (м, 1H), 3,70-3,75 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,44-3,49 (м, 1H), 3,33-3,40 (м, 1H), 1,99-2,05 (м, 2H), 1,64-1,69 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 366,0  $[M+H]^+$ .



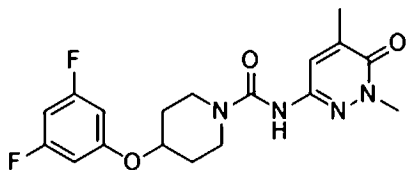
Соединение 108

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,47 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,04 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6,76-6,82 (м, 3H), 4,70-4,74 (м, 1H), 3,82-3,85 (м, 1H), 3,73-3,75 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,45-3,49 (м, 1H), 3,33-3,37 (м, 1H), 1,95-2,02 (м, 2H), 1,67-1,70 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 366,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



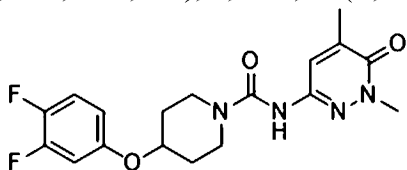
Соединение 109

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,43 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,02-7,09 (м, 2H), 6,95-6,99 (м, 2H), 3,94-4,06 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,95-3,01 (м, 1H), 2,81-2,87 (м, 1H), 2,58-2,60 (м, 2H), 1,78-1,86 (м, 1H), 1,60-1,64 (м, 2H), 1,12-1,24 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 364,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



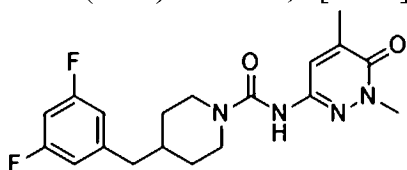
Соединение 126

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,76 (т,  $J=11,1$  Гц, 3H), 4,66-4,63 (м, 1H), 3,78 (д,  $J=13,5$  Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,29-3,20 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,94 (д,  $J=9,3$  Гц, 2H), 1,67-1,39 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 379,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 127

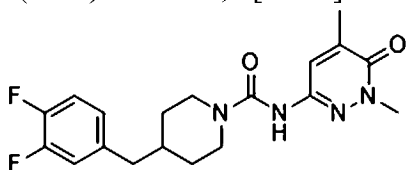
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,19 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,33 (дд,  $J=19,6, 9,7$  Гц, 1H), 7,25-7,06 (м, 1H), 6,82-6,81 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,57-4,55 (м, 1H), 3,78-3,76 (д,  $J=14,3$  Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,24-3,21 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,91-1,90 (м, 2H), 1,54-1,52 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 379,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Соединение 128

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,07 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,03 (т,  $J=8,9$

Гц, 1H), 6,94 (д,  $J=7,1$  Гц, 2H), 4,04 (д,  $J=13,1$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,71 (т,  $J=12,6$  Гц, 2H), 2,55 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,77-1,75 (м, 1H), 1,53-1,50 (м, 2H), 1,21-0,99 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 377,1  $[M+H]^+$ .



Соединение 129

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  9,06 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,30-7,28 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 4,04 (д,  $J=13,3$  Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,71 (т,  $J=12,2$  Гц, 2H), 2,53-2,51 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,72-1,70 (м, 1H), 1,53-1,50 (м, 2H), 1,23-0,94 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 377,1  $[M+H]^+$ .

**Пример 104: Стеарил-CoA-десатураза (SCD) является мишенью соединений изобретения**

#### *Материалы и методы*

#### *Конструкция штамма и замена OLE1 на SCD1 или SCD5*

Штамм GMYF был сконструирован из штамма монстра ABC16/Green, описанного в Suzuki et al. *Nat. Methods* 8(2):159-164, 2011. В этом штамме *YAP1* удаляли с использованием кассеты HIS3-MX6, а *FLR1* удаляли с помощью кассеты NAT-MX6 стандартными методами. Нокаутные кассеты амплифицировали с помощью PCR из плазмидных матриц (см., например, Bahler et al. *Yeast* 14(10):943-951, 1998; Longtine et al. *Yeast* 14(10):953-961, 1998) и трансформировали в дрожжи с использованием трансформации на основе ацетата лития (Gietz et al. *Methods Mol. Biol.* 1205:1-12, 2014). Штамм с делецией *yap1::his3* был отобран на средах без гистидина и *flr1::NAT* на чашках, содержащих 100 мкг/мл нурсеотрицина. Все штаммы подтверждены диагностической PCR. Штамм W303 *pdr1Δ pdr3Δ* был сконструирован из W303-1A (American Type Culture Collection (ATCC) 208352) путем делеции *PDR1* и *PDR3* с кассетами kan-MX6 отдельно в изолятах МАТа и МАТа W303а, спаривания, спорулирования и идентификации гаплоидов с двойной делецией путем тетрадиссекции и идентификации не родительских дитипов тетрад. Штамм W-*erg3* был получен из W303 *pdr1Δ pdr3Δ* путем делеции *SNQ2* с помощью NAT-MX6, *YAP1* с помощью HIS3-MX6 и *ERG3* с помощью BleMX.

Штамм AроE-*mga2Δ* был получен путем амплификации 1000 пар оснований (п.о.) перед и после *MGA2* ORF в штамме, в котором *MGA2* был удален с использованием кассеты устойчивости G418 (GENETICIN®) (kanMX) (Piotrowski et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112(12):E1490-1497, 2015) и трансформации полученной кассеты делеции в штамм AроE4 на генетическом фоне BY4741 (ATCC 201388). Штамм AроE описан, например, в публикации международной патентной заявки № WO 2016/040794, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Штамм экспрессии альфа-синуклеина был получен таким же образом, как описано в Su et al. *Dis. Модель* 3(3-4):194-208, 2010, за исключением того, что в конструкции альфа-

синуклеина отсутствовала метка зеленого флуоресцентного белка (GFP).

Штамм *ole1Δ* (дрожжевой мутант с делецией *ole1*) был сконструирован путем делеции *OLE1* с помощью NAT-MX6 в BY4741, амплификации кассеты делеции из геномной DNA полученного штамма с праймерами, фланкирующими ORF на 1000 п.н. вверх и вниз по течению, трансформируя полученную кассету делеции в W303 *pdr1Δ pdr3Δ* и высев трансформантов на среду YPD, содержащую G418 (200 мкг/мл) и нурсеотрицин (100 мкг/мл) с 0,01% TWEEN®-20 и 0,5 мМ олеиновой и пальмитолеиновой кислот.

Для создания дрожжевых штаммов, экспрессирующих SCD1 или SCD5 в качестве единственной десатуразы, гены SCD1 и SCD5 человека были клонированы из кДНК (идентификатор клона HsCD00340237 базы данных Гарвардской плазмиды для SCD1 и HsCD00342695 для SCD5) в дрожжевую плазмиду pRS316 (ATCC 77145) между дрожжевым промотором *TDH3* и терминатором *CYC1*. Кодирующая последовательность дрожжевого *OLE1* также была клонирована в эту плазмиду). Эти клоны затем трансформировали в штамм *ole1Δ* и высевали на среду CSM-Ura (CSM без урацила) с 2% глюкозой (мас./об.), и независимые колонии выделяли и амплифицировали.

#### *Метод профилирования соединения*

Все эксперименты по профилированию соединения были выполнены с использованием одного и того же базового протокола. Различные генетические фоны (например, делеции генов) или условия (например, добавление олеиновой и пальмитолеиновой кислоты) были заменены, как указано ниже.

Дрожжи культивировали с использованием стандартных методик в полной синтетической среде (CSM) и азотном основании дрожжей с добавлением 2% (мас./об.) источника углерода (глюкоза, раффиноза или галактоза) для регулирования экспрессии белка токсического заболевания. Исходную заквасочную культуру инокулировали в 3 мл среды CSM-глюкозы и инкубировали в течение ночи в шейкере-инкубаторе при 30 °C (225 об/мин). Затем насыщенные утренние культуры разбавляли 1:20 в свежей среде CSM-рафиноза и выращивали в течение 6 часов до OD<sub>600</sub> (оптическая плотность) ~ 0,4-0,8 при 30 °C при встряхивании.

Исходные материалы соединений (10 мМ в 100% DMSO) помещали в 384 круглые лунки, полипропиленовые планшеты с v-образным дном и разбавляли в соответствии с указанными факторами разбавления. Введение соединения выполняли в два отдельных этапа. Сначала 15 мкл CSM-галактозы (индуцирует экспрессию токсичного белка) разливали в прозрачные 384-луночные аналитические планшеты с использованием дозатора реагентов MULTIDROP™ Combi. Затем планшеты с разведенным исходным соединением наносили на планшеты для анализа, используя автоматизированную рабочую станцию (Perkin Elmer JANUS™), оснащенную инструментом с 384 штифтами, содержащим штифты с прорезями, которые доставляют 100 нл соединения. Описанные выше культуры затем разбавляли до двукратной концентрации (0,03 и 0,08 для альфа-синуклеина и AroE, конечная OD<sub>600</sub> 0,015 и 0,04) в CSM-галактозе. Для штаммов, содержащих плазмиду дикого типа и *Ole1/SCD1/SCD5*, двукратная плотность клеток

составляла 0,02. Во всех экспериментах 15 мкл культуры затем распределяли в прикрепленный к нему планшет для анализа, чтобы получить 30 мкл культуры  $1 \times OD_{600}$  и максимальную концентрацию лекарственного средства 33,3 мкМ.

После доставки дрожжей аналитические планшеты инкубировали в условиях влажности при 30 °C в течение 24-40 часов. Эксперименты по спасению AroE4 были остановлены через 24 часа, эксперименты с aSyn - через 40 часов, Ole1 - через 24 часа и SCD1/SCD5 - через 40 часов. За ростом дрожжей следили, считывая  $OD_{600}$  каждой лунки с помощью считывающего устройства для микропланшетов (Perkin Elmer EnVision™). Данные были проанализированы следующим образом. Для экспериментов по спасению модели необработанные данные обрабатывали путем вычитания фона и вычисления кратного изменения относительно контроля DMSO  $[(EXP-0,035)/(DMSO-0,035)]$  - где 0,035 - это  $OD_{600}$  внесенный пустой лункой, содержащей 30 мкл только среды]. Для ингибирования роста клеток дикого типа необработанные данные обрабатывали вычитанием фона и преобразованием значений в процент от необработанного состояния для этого штамма  $[(EXP-0,035)/(DMSO-0,035) \times 100\%]$ .

#### *Источники соединения*

Были получены следующие соединения: циклогексимид (Sigma Aldrich), A939572 (Abcam), CAY10566 (Abcam), MF-438 (Calbiochem), MK-8245 (Selleckchem), олеиновая кислота (Sigma Aldrich), пальмитолеиновая кислота (Acros Organics), микофеноловая кислота (Sigma Aldrich) и туникамицин (Cayman Chemical).

#### *Отбор мутантов, устойчивых к лекарствам*

Штаммы GMYF и W-erg3 выращивали до насыщения в CSM-глюкозе, центрифугировали, ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) и высевали при плотности  $10^7$  клеток/чашку на твердые 15-сантиметровые чашки Петри, содержащие CSM с 2% галактозы (мас./об.), 2% (мас./об.) агара и 10 мкМ соединения 155 и инкубировали при 30 °C. Устойчивые колонии выделяли через 5-7 дней, повторно наносили штрихами на ту же среду и подтверждали устойчивость. Затем культуры проверенных штаммов инокулировали для выделения геномной DNA с использованием набора геномной DNA дрожжей YeaStar™ (Zymo Research).

Библиотеки были подготовлены для секвенирования с использованием набора для подготовки библиотек Illumina NEXTERA™ и секвенированы с помощью Illumina HiSeq™ 2500 1X50 bp (считывание с одного конца). Последовательности выравнивали с эталонным геномом *S. cerevisiae* (S288CCR64-1-1, база данных генома *Saccharomyces* (SGD)) с использованием выравнивателя Burrows-Wheeler (BWA, см., например, Li et al. *Bioinformatics* 25:1754-1760, 2009; Li et al. *Bioinformatics* 2010, Epub (PMID 20080505)). Выходные файлы SAI BWA были преобразованы в файлы SAM с помощью BWA. Файлы SAM были отсортированы с помощью SAMtools 1.3.1 (Li et al. *Bioinformatics* 25:2079-2079, 2009). Варианты (однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), индели) были идентифицированы с использованием Freebayes (см., например, arXiv: 1207.3907). Варианты расположения были обобщены с использованием snpEFF (Cingolani et al. *Fly*

(Austin) 6(2):80-92, 2012).

*Количественное определение липидного профиля*

Ночные культуры дрожжевого штамма W303 *pdr1Δ pdr3Δ* были разбавлены в среде CSM с 2% (мас./об.) рафинозы, OD<sub>600</sub> 0,25, и выращивали в течение 4 ч перед ресуспендированием при OD<sub>600</sub> 0,2 в среде CSM с 2% (мас./об.) галактозы и добавлением Соединения 95 или DMSO в указанных концентрациях. Клетки выращивали в указанные моменты времени перед центрифугированием, однократной промывкой в PBS и замораживанием осадка. Липиды экстрагировали из гранул путем ресуспендирования гранул в 600 мкл метанола, 300 мкл воды и 400 мкл хлороформа с последующим лизисом клеток путем встряхивания стеклянных шариков в течение 1 мин. Затем образцы центрифугировали при 10000 x g в течение 10 мин, и образовавшийся нижний слой (органический/липидный) переносили в новую пробирку и упаривали. Затем образцы анализировали с помощью LC/MS/MS с использованием Thermo Scientific Q Exactive™ Orbitrap™, соединенного с системой жидкостной хроматографии сверхвысокого качества Dionex UltiMate® 3000, следуя методу, описанному в Tafesse et al. *PLoS Pathog.* 11(10): e1005188, 2015.

**Пример 105. Ингибирование SCD1 и SCD5 соединениями изобретения**

Используя методы, описанные выше, было протестировано ингибирование SCD1 и SCD5 для соединений изобретения. Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Ингибирование SCD1 и SCD5 Соединениями изобретения

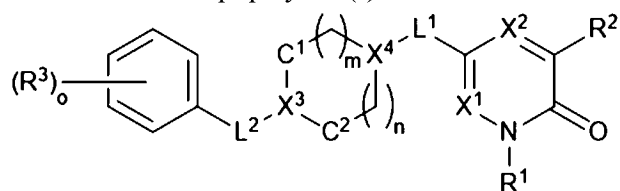
| #   | SCD1<br>(мкМ) | IC50 | SCD5<br>(мкМ) | IC50 | #   | SCD1<br>(мкМ) | IC50 | SCD5<br>(мкМ) | IC50 |
|-----|---------------|------|---------------|------|-----|---------------|------|---------------|------|
| 27  | 17,00         |      | >45           |      | 53  | 1,18          |      | 0,13          |      |
| 28  | 8,10          |      | >45           |      | 89  | 0,26          |      | 0,06          |      |
| 29  | 0,42          |      | 2,80          |      | 90  | 10,34         |      | 7,18          |      |
| 30  | 0,33          |      | 2,90          |      | 71  | 13,31         |      | 4,96          |      |
| 23  | 1,30          |      | 1,80          |      | 70  | >45           |      | >45           |      |
| 24  | 1,10          |      | 2,90          |      | 62  | 0,39          |      | 0,02          |      |
| 5   | >45           |      | >45           |      | 52  | 2,40          |      | 0,33          |      |
| 39  | 1,35          |      | 1,38          |      | 44  | 2,21          |      | 1,17          |      |
| 12  | 27,05         |      | 6,94          |      | 125 | 4,96          |      | 1,15          |      |
| 68  | 0,26          |      | 0,06          |      | 45  | 1,68          |      | 0,22          |      |
| 13  | 3,86          |      | 2,11          |      | 59  | >45           |      | 11,00         |      |
| 106 | 1,17          |      | 0,57          |      | 133 | >45           |      | >45           |      |
| 4   | >45           |      | 24,66         |      | 134 | >45           |      | >45           |      |
| 37  | 12,67         |      | 4,36          |      | 36  | 25,50         |      | 5,35          |      |
| 6   | 22,84         |      | 3,12          |      | 82  | 0,05          |      | 0,02          |      |

| #   | SCD1<br>(мкМ) | IC50 | SCD5<br>(мкМ) | IC50 | #   | SCD1<br>(мкМ) | IC50 | SCD5<br>(мкМ) | IC50 |
|-----|---------------|------|---------------|------|-----|---------------|------|---------------|------|
| 40  | 0,54          |      | 0,05          |      | 83  | 4,36          |      | 6,21          |      |
| 55  | 0,16          |      | 0,02          |      | 101 | >45           |      | >45           |      |
| 51  | 0,68          |      | 0,06          |      | 96  | >45           |      | 26,38         |      |
| 49  | 8,10          |      | 0,43          |      | 99  | 32,48         |      | 6,87          |      |
| 8   | 2,32          |      | 0,83          |      | 97  | >45           |      | 26,09         |      |
| 9   | 14,39         |      | 4,22          |      | 84  | 0,43          |      | 0,17          |      |
| 7   | >45           |      | 5,01          |      | 85  | 0,08          |      | 0,05          |      |
| 69  | 0,42          |      | 0,15          |      | 86  | 0,01          |      | 0,01          |      |
| 136 | >45           |      | >45           |      | 98  | 5,18          |      | 1,35          |      |
| 130 | >45           |      | 15,84         |      | 100 | 4,49          |      | 0,22          |      |
| 79  | 0,48          |      | 0,20          |      | 131 | 6,80          |      | 2,00          |      |
| 80  | 1,98          |      | 1,19          |      | 132 | 11,00         |      | 4,00          |      |
| 58  | >45           |      | 10,37         |      | 57  | 9,20          |      | 2,60          |      |
| 50  | 17,11         |      | 2,46          |      | 77  | 0,91          |      | 0,74          |      |
| 109 | >45           |      | 4,85          |      | 74  | 0,02          |      | 0,04          |      |
| 14  | 4,70          |      | 2,76          |      | 76  | 9,77          |      | 4,80          |      |
| 108 | 9,00          |      | 5,01          |      | 87  | >45           |      | >45           |      |
| 107 | >45           |      | 7,93          |      | 56  | >45           |      | >45           |      |
| 33  | 0,44          |      | 0,14          |      | 15  | 12,36         |      | 0,86          |      |
| 41  | 2,71          |      | 0,14          |      | 111 | >45           |      | 0,61          |      |
| 25  | 2,75          |      | 5,29          |      | 117 | 2,00          |      | 0,03          |      |
| 26  | 4,15          |      | 5,68          |      | 16  | 0,35          |      | 0,59          |      |
| 3   | 11,27         |      | 20,75         |      | 112 | 0,50          |      | 0,60          |      |
| 135 | 1,70          |      | 5,08          |      | 123 | 4,90          |      | 1,40          |      |
| 31  | 39,00         |      | >45           |      | 20  | 2,70          |      | 1,40          |      |
| 32  | 7,20          |      | 21,00         |      | 21  | 10,00         |      | 3,00          |      |
| 22  | 2,59          |      | 0,95          |      | 124 | 26,00         |      | 0,14          |      |
| 115 | 0,45          |      | 0,01          |      | 114 | 1,70          |      | 0,01          |      |
| 122 | 13,56         |      | 1,73          |      | 19  | 9,72          |      | 1,00          |      |
| 113 | >45           |      | 0,38          |      | 118 | 26,32         |      | 0,07          |      |
| 116 | 0,86          |      | 0,01          |      | 121 | 0,18          |      | 0,01          |      |
| 17  | 0,72          |      | 0,01          |      | 119 | >45           |      | 0,16          |      |

| #   | SCD1<br>(мкМ) | IC50 | SCD5<br>(мкМ) | IC50 | #   | SCD1<br>(мкМ) | IC50 | SCD5<br>(мкМ) | IC50 |
|-----|---------------|------|---------------|------|-----|---------------|------|---------------|------|
| 38  | 17,18         |      | 6,37          |      | 18  | >45           |      | 1,93          |      |
| 128 | 0,05          |      | 0,02          |      | 34  | >45           |      | 8,20          |      |
| 129 | 0,31          |      | 0,08          |      | 35  | >45           |      | 20,35         |      |
| 126 | 0,04          |      | 0,04          |      | 88  | 0,07          |      | 0,03          |      |
| 127 | 0,20          |      | 0,20          |      | 60  | 3,90          |      | 1,10          |      |
| 81  | 0,06          |      | 0,15          |      | 46  | 0,64          |      | 0,03          |      |
| 78  | 0,17          |      | 0,01          |      | 66  | 6,50          |      | 0,92          |      |
| 67  | 3,98          |      | 2,10          |      | 47  | >45           |      | >45           |      |
| 72  | 0,43          |      | 0,28          |      | 48  | >45           |      | >45           |      |
| 75  | 0,22          |      | 0,07          |      | 1   | 14,00         |      | 3,80          |      |
| 73  | 31,90         |      | 12,54         |      | 2   | >45           |      | >45           |      |
| 54  | 0,44          |      | 0,04          |      | 94  | >45           |      | >45           |      |
| 63  | 0,13          |      | 0,01          |      | 95  | >45           |      | 12,00         |      |
| 65  | 8,15          |      | 1,49          |      | 93  | >45           |      | 15,00         |      |
| 42  | 0,44          |      | 0,03          |      | 92  | 2,40          |      | 0,39          |      |
| 43  | 8,58          |      | 2,24          |      | 91  | >45           |      | >45           |      |
| 64  | 0,05          |      | 0,01          |      | 104 | >45           |      | >45           |      |
| 61  | 0,08          |      | 0,04          |      | 11  | >45           |      | >45           |      |
| 10  | >45           |      | >45           |      | 105 | >45           |      | >45           |      |

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

где:

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

C<sup>1</sup> и C<sup>2</sup> необязательно объединены с образованием связи;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, и R<sup>6</sup>, независимо, представляет собой H или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой галоген, циано, C<sub>1-6</sub> перфторалкил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкокси или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил;

каждый из X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup>, независимо, представляет собой CH или N, где X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> не являются одновременно N;

X<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>4</sup> или N; или X<sup>3</sup> и C<sup>1</sup> или C<sup>2</sup> объединены с образованием необязательно замещенного алкена;

X<sup>4</sup> представляет собой CH или N;

где по меньшей мере один из X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляет собой N;

R<sup>4</sup> представляет собой H, OR<sup>6</sup>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или галоген;

L<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>5-10</sub> гетероарил или -C(O)-X<sup>5</sup>;

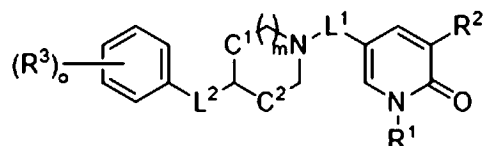
X<sup>5</sup> представляет собой NH, O или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил; и

L<sup>2</sup> представляет собой O, NR<sup>5</sup>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил или отсутствует; или X<sup>3</sup> и L<sup>2</sup> объединены с образованием необязательно замещенного алкена,

или его фармацевтически приемлемая соль;

причем соединение не имеет структуры Соединения 6, Соединения 12, Соединения 13, Соединения 40 или Соединения 106.

2. Соединение по п. 1, причем соединение имеет структуру формулы (II):



(II)

где:

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены с образованием связи;  
каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^5$ , независимо, представляет собой H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;

$X^5$  представляет собой NH, O или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и

$L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль;

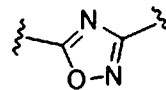
причем соединение не имеет структуры Соединения 6, Соединения 12 или Соединения 13.

3. Соединение по п. 2, где  $R^2$  представляет собой H.

4. Соединение по пп. 2 или 3, где  $R^1$  представляет собой H.

5. Соединение по любому из пп. 2-4, где  $m$  равно 1.

6. Соединение по любому из пп. 2-5, где  $L^1$  представляет собой

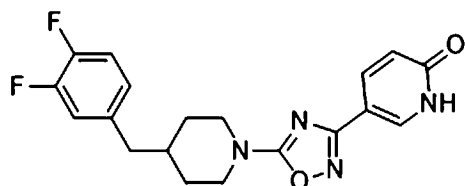


7. Соединение по любому из пп. 2-6, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

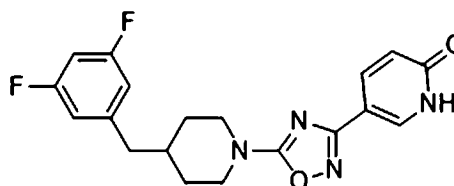
8. Соединение по любому из пп. 2-7, где  $o$  равно 2.

9. Соединение по любому из пп. 2-8, где  $R^3$  представляет собой галоген.

10. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой



или



,

или

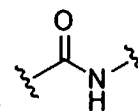
его

фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по пп. 2 или 3, где  $R^1$  представляет собой метил.

12. Соединение по п. 11, где  $m$  равно 0.

13. Соединение по пп. 11 или 12, где  $L^1$  представляет собой

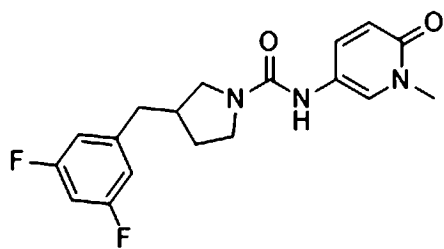


14. Соединение по любому из пп. 11-13, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

15. Соединение по любому из пп. 11-14, где  $o$  равно 2.

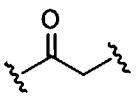
16. Соединение по любому из пп. 11-15, где  $R^3$  представляет собой галоген.

17. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по п. 11, где  $m$  равно 1.

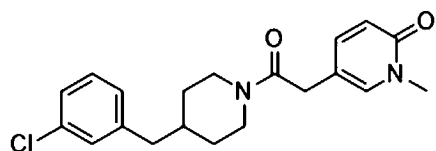
19. Соединение по п. 18, где  $L^1$  равно .

20. Соединение по пп. 18 или 19, где  $L^2$  представляет собой обязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

21. Соединение по любому из пп. 18-20, где  $o$  равно 1.

22. Соединение по любому из пп. 18-21, где  $R^3$  представляет собой галоген.

23. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой



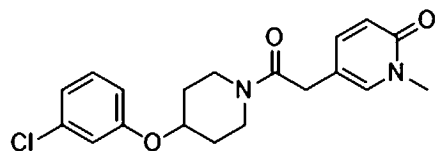
или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Соединение по пп. 18 или 19, где  $L^2$  представляет собой O.

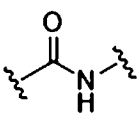
25. Соединение по п. 24, где  $o$  равно 1.

26. Соединение по пп. 24 или 25, где  $R^3$  представляет собой галоген.

27. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

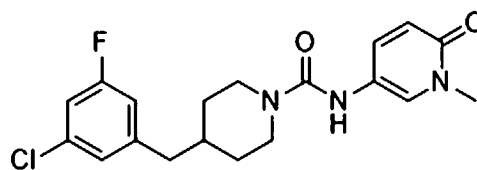
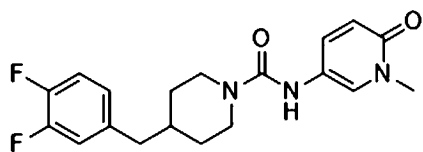
28. Соединение по п. 18, где  $L^1$  равно .

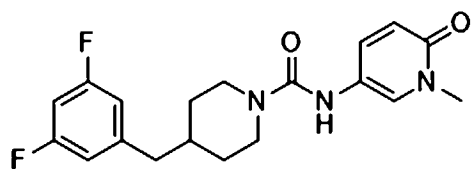
29. Соединение по пп. 18 или 28, где  $L^2$  представляет собой обязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

30. Соединение по пп. 28 или 29, где  $o$  равно 1 или 2.

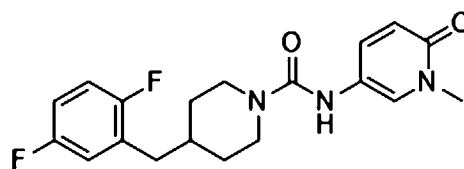
31. Соединение по любому из пп. 28-30, где  $R^3$  представляет собой галоген.

32. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой





или



,

или

его

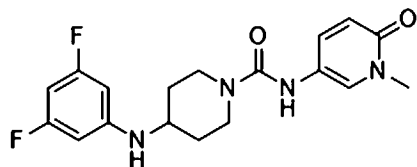
фармацевтически приемлемую соль.

33. Соединение по пп. 18 или 28, где  $L^2$  представляет собой NH или O.

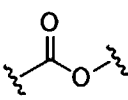
34. Соединение по п. 33, где o равно 1 или 2.

35. Соединение по пп. 33 или 34, где  $R^3$  представляет собой галоген.

36. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

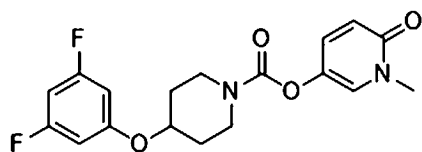
37. Соединение по п. 18, где  $L^1$  равно .

38. Соединение по пп. 18 или 37, где  $L^2$  представляет собой O.

39. Соединение по пп. 37 или 38, где o равно 1 или 2.

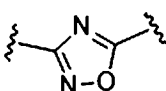
40. Соединение по любому из пп. 37-39, где  $R^3$  представляет собой галоген.

41. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

42. Соединение по п. 18, где  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил.

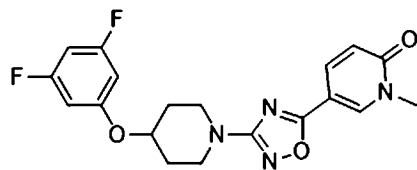
43. Соединение по п. 42, где  $L^1$  равно .

44. Соединение по пп. 42 или 43, где  $L^2$  представляет собой O.

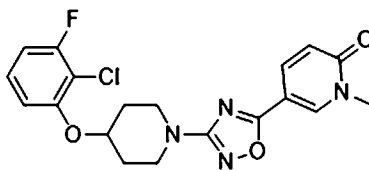
45. Соединение по любому из пп. 42-44, где o равно 2.

46. Соединение по любому из пп. 42-45, где  $R^3$  представляет собой галоген.

47. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой



или



,

или

его

фармацевтически

приемлемую

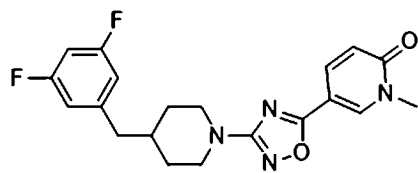
соль.

48. Соединение по пп. 42 или 43, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

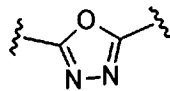
49. Соединение по п. 48, где  $o$  равно 2.

50. Соединение по пп. 48 или 49, где  $R^3$  представляет собой галоген.

51. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.



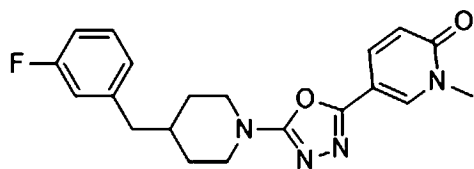
52. Соединение по п. 42, где  $L^1$  равно

53. Соединение по пп. 42 или 52, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

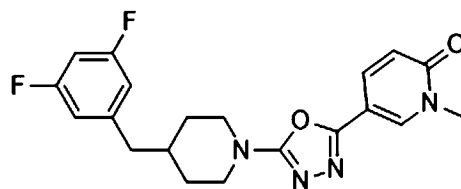
54. Соединение по пп. 52 или 53, где  $o$  равно 1 или 2.

55. Соединение по любому из пп. 52-54, где  $R^3$  представляет собой галоген.

56. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой

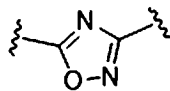


или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.



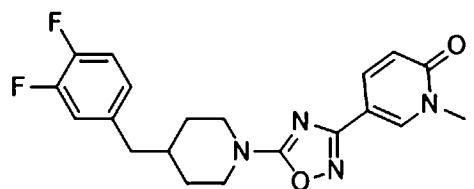
57. Соединение по п. 42, где  $L^1$  равно

58. Соединение по пп. 42 или 57, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

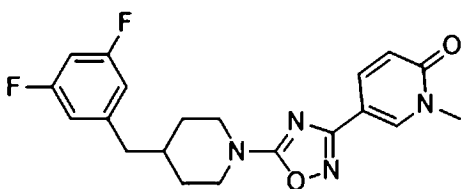
59. Соединение по пп. 57 или 58, где  $o$  равно 2.

60. Соединение по любому из пп. 57-59, где  $R^3$  представляет собой галоген.

61. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой



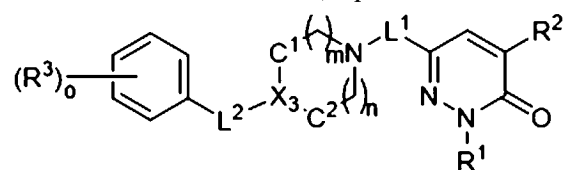
или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

62. Соединение по п. 1, причем соединение имеет структуру формулы (III):



(III)

где:

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены с образованием связи;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$ , независимо, представляет собой H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$X^3$  представляет собой  $CR^4$  или N; или  $X^3$  и  $C^1$  или  $C^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена;

$R^4$  представляет собой H,  $OR^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или галоген;

$L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;

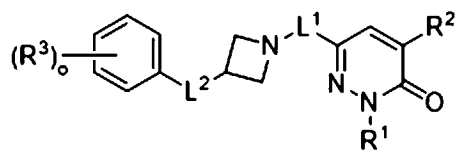
$X^5$  представляет собой NH, O или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и

$L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил или отсутствует; или  $X^3$  и  $L^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена,

или его фармацевтически приемлемая соль;

причем соединение не имеет структуры Соединения 40 или Соединения 106.

63. Соединение по п. 62, причем соединение имеет структуру формулы (III-A):



(III-A)

где:

o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^5$ , независимо, представляет собой H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;

$X^5$  представляет собой NH, O или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и

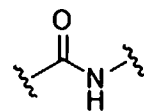
$L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

64. Соединение по п. 63, где  $R^2$  представляет собой H.

65. Соединение по пп. 63 или 64, где  $R^1$  представляет собой метил.

66. Соединение по любому из пп. 63-65, где  $L^1$  представляет собой

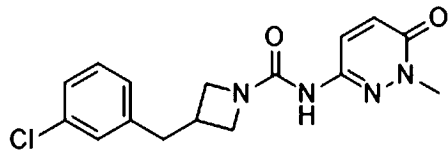


67. Соединение по любому из пп. 63-66, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

68. Соединение по любому из пп. 63-67, где  $o$  равно 1.

69. Соединение по любому из пп. 63-68, где  $R^3$  представляет собой галоген.

70. Соединение по п. 63, причем соединение представляет собой



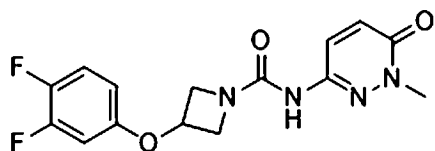
или его фармацевтически приемлемую соль.

71. Соединение по пп. 63-66, где  $L^2$  представляет собой O.

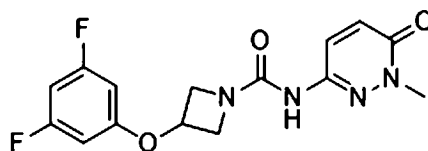
72. Соединение по п. 71, где  $o$  равно 2.

73. Соединение по пп. 71 или 72, где  $R^3$  представляет собой галоген.

74. Соединение по п. 63, причем соединение представляет собой



или



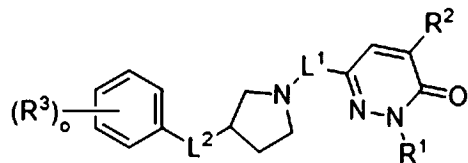
,

или

его

фармацевтически приемлемую соль.

75. Соединение по п. 62, причем соединение имеет структуру формулы (III-B):



(III-B)

где:

$o$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^5$ , независимо, представляет собой H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;

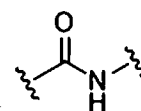
$X^5$  представляет собой NH, O или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и

$L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

76. Соединение по п. 75, где  $R^2$  представляет собой H.

77. Соединение по пп. 75 или 76, где  $R^1$  представляет собой метил.



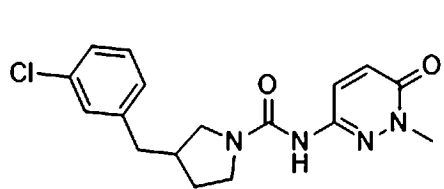
78. Соединение по любому из пп. 75-77, где  $L^1$  представляет собой

79. Соединение по любому из пп. 75-78, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

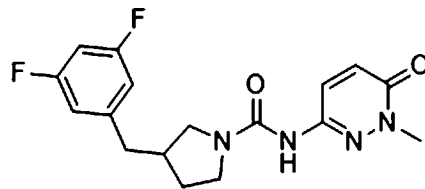
80. Соединение по любому из пп. 75-79, где  $o$  равно 1 или 2.

81. Соединение по любому из пп. 75-80, где  $R^3$  представляет собой галоген.

82. Соединение по п. 75, причем соединение представляет собой



или



,

или

его

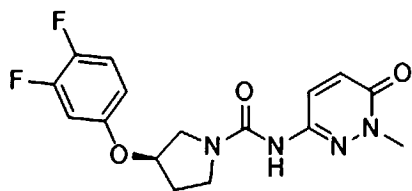
фармацевтически приемлемую соль.

83. Соединение по пп. 75-78, где  $L^2$  представляет собой O.

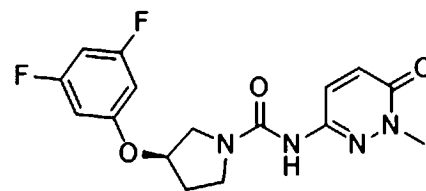
84. Соединение по п. 83, где  $o$  равно 2.

85. Соединение по пп. 83 или 84, где  $R^3$  представляет собой галоген.

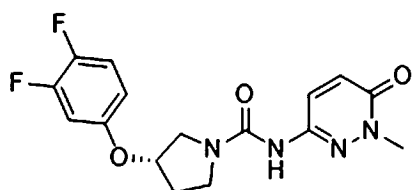
86. Соединение по п. 75, причем соединение представляет собой



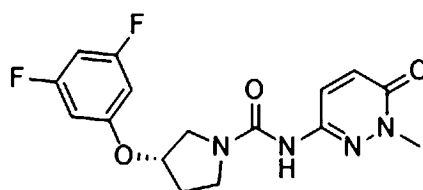
,



,



или



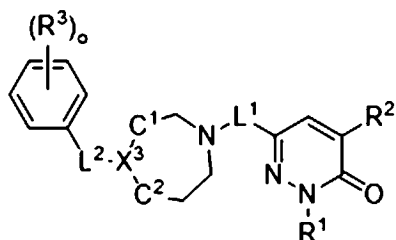
,

или

его

фармацевтически приемлемую соль.

87. Соединение по п. 62, причем соединение имеет структуру формулы (III-C):



(III-C)

где:

$o$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены с образованием связи;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$ , независимо, представляет собой H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$X^3$  представляет собой  $CR^4$  или N; или  $X^3$  и  $C^1$  или  $C^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена;

$R^4$  представляет собой H,  $OR^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или галоген;

$L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;

$X^5$  представляет собой NH, O или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и

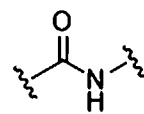
$L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил или отсутствует; или  $X^3$  и  $L^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена,

или его фармацевтически приемлемая соль.

88. Соединение по п. 87, где  $R^2$  представляет собой H.

89. Соединение по пп. 87 или 88, где  $R^1$  представляет собой метил.

90. Соединение по любому из пп. 87-89, где  $L^1$  представляет собой

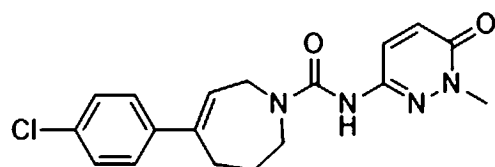
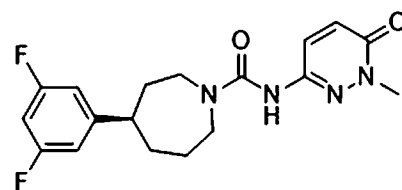
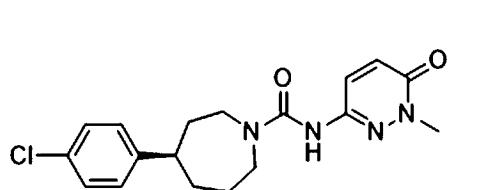


91. Соединение по любому из пп. 87-90, где  $L^2$  отсутствует.

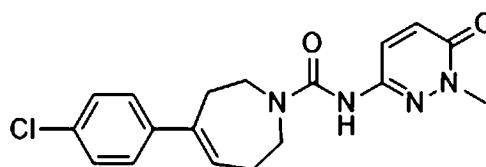
92. Соединение по любому из пп. 87-91, где o равно 1 или 2.

93. Соединение по любому из пп. 87-92, где  $R^3$  представляет собой галоген.

94. Соединение по п. 87, причем соединение представляет собой



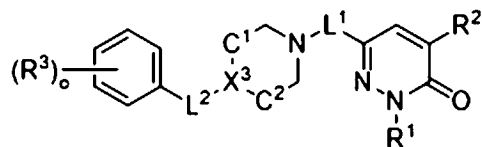
или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

95. Соединение по п. 62, причем соединение имеет структуру формулы (III-D):



(III-D)

где:

o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены с образованием связи;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$ , независимо, представляет собой H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно

замещенный C<sub>1-6</sub> алкокси или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил;

X<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>4</sup> или N; или X<sup>3</sup> и C<sup>1</sup> или C<sup>2</sup> объединены с образованием необязательно замещенного алкена;

R<sup>4</sup> представляет собой H, OR<sup>6</sup>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или галоген;

L<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>5-10</sub> гетероарил или -C(O)-X<sup>5</sup>;

X<sup>5</sup> представляет собой NH, O или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил; и

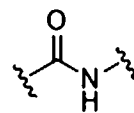
L<sup>2</sup> представляет собой O, NR<sup>5</sup>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил или отсутствует; или X<sup>3</sup> и L<sup>2</sup> объединены с образованием необязательно замещенного алкена,

или его фармацевтически приемлемая соль;

причем соединение не имеет структуры Соединения 40 или Соединения 106.

96. Соединение по п. 95, где R<sup>2</sup> представляет собой H.

97. Соединение по пп. 95 или 96, где R<sup>1</sup> представляет собой метил.



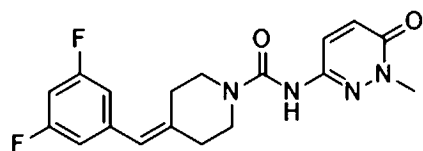
98. Соединение по любому из пп. 95-97, где L<sup>1</sup> представляет собой

99. Соединение по любому из пп. 95-98, где X<sup>3</sup> и L<sup>2</sup> объединены с образованием необязательно замещенного алкена.

100. Соединение по любому из пп. 95-99, где o равно 2.

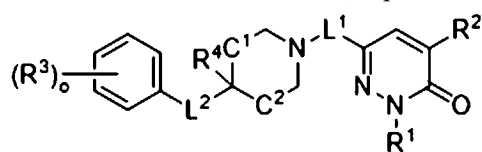
101. Соединение по любому из пп. 95-100, где R<sup>3</sup> представляет собой галоген.

102. Соединение по п. 95, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

103. Соединение по п. 95, причем соединение имеет структуру формулы (III-D-1):



(III-D-1)

где:

o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

C<sup>1</sup> и C<sup>2</sup> необязательно объединены с образованием связи;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, и R<sup>6</sup>, независимо, представляет собой H или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой галоген, циано, C<sub>1-6</sub> перфторалкил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкокси или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, OR<sup>6</sup>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или галоген;

L<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>5-10</sub> гетероарил или -C(O)-X<sup>5</sup>;

X<sup>5</sup> представляет собой NH, O или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил; и

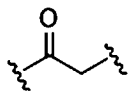
$L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль;

причем соединение не имеет структуры Соединения 40 или Соединения 106.

104. Соединение по п. 103, где  $R^2$  представляет собой H.

105. Соединение по пп. 103 или 104, где  $R^1$  представляет собой H.

106. Соединение по любому из пп. 103-105, где  $L^1$  представляет собой .

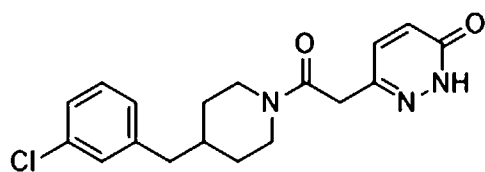
107. Соединение по любому из пп. 103-106, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

108. Соединение по любому из пп. 103-107, где o равно 1 или 2.

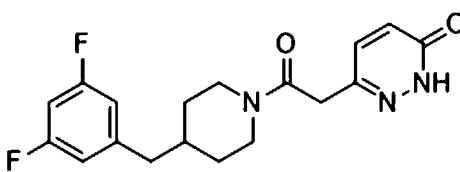
109. Соединение по любому из пп. 103-108, где  $R^3$  представляет собой галоген.

110. Соединение по любому из пп. 103-109, где  $R^4$  равно H.

111. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или



,

или его

фармацевтически приемлемую соль.

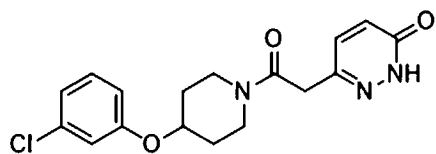
112. Соединение по пп. 103-106, где  $L^2$  представляет собой O.

113. Соединение по п. 112, где o равно 1.

114. Соединение по пп. 112 или 113, где  $R^3$  представляет собой галоген.

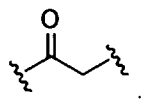
115. Соединение по любому из пп. 112-114, где  $R^4$  равно H.

116. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

117. Соединение по пп. 103 или 104, где  $R^1$  представляет собой метил.

118. Соединение по п. 117, где  $L^1$  равно .

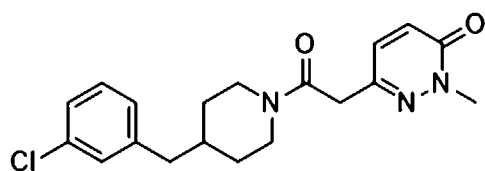
119. Соединение по пп. 117 или 118, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

120. Соединение по любому из пп. 117-119, где o равно 1 или 2.

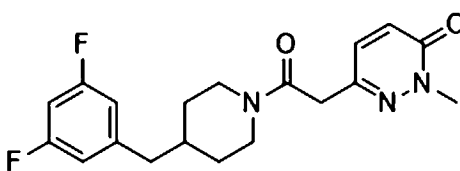
121. Соединение по любому из пп. 117-120, где  $R^3$  представляет собой галоген.

122. Соединение по любому из пп. 117-121, где  $R^4$  равно H.

123. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или



,

или его

фармацевтически приемлемую соль.

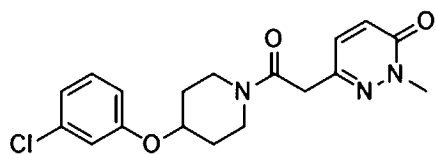
124. Соединение по пп. 117 или 118, где  $L^2$  представляет собой О.

125. Соединение по п. 124, где о равно 1.

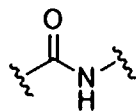
126. Соединение по пп. 124 или 125, где  $R^3$  представляет собой галоген.

127. Соединение по любому из пп. 124-126, где  $R^4$  равно Н.

128. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.



129. Соединение по п. 117, где  $L^1$  равно

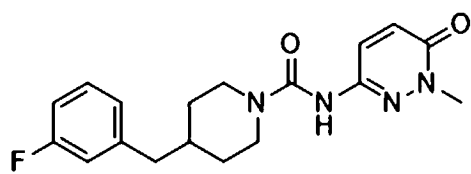
130. Соединение по пп. 117 или 129, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

131. Соединение по пп. 129 или 130, где о равно 1.

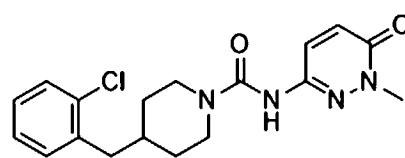
132. Соединение по любому из пп. 129-131, где  $R^3$  представляет собой галоген.

133. Соединение по любому из пп. 129-132, где  $R^4$  равно Н.

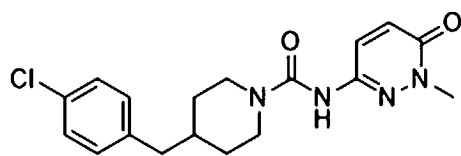
134. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



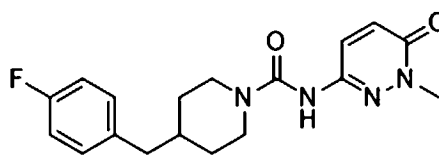
,



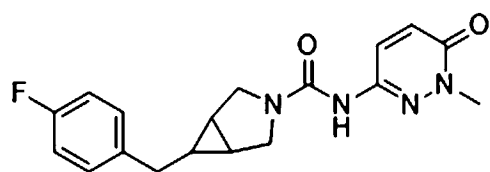
,



,



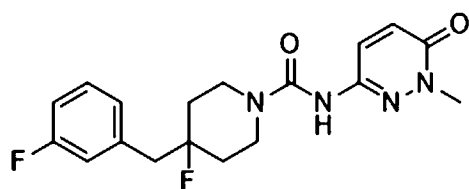
или



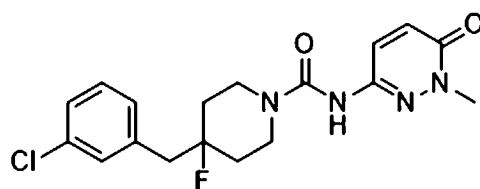
, или его фармацевтически приемлемую соль.

135. Соединение по любому из пп. 129-132, где  $R^4$  представляет собой фтор.

136. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или

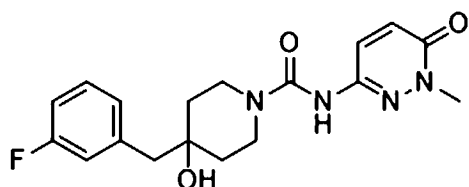


, или его

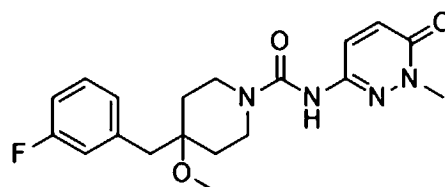
фармацевтически приемлемую соль.

137. Соединение по любому из пп. 129-132, где  $R^4$  представляет собой  $OR^6$ .

138. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или



, или его

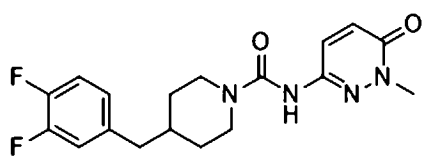
фармацевтически приемлемую соль.

139. Соединение по пп. 129 или 130, где  $n$  равно 2.

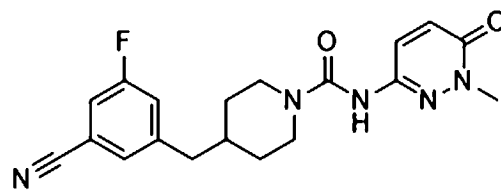
140. Соединение по п. 139, где каждый  $R^3$ , независимо, представляет собой галоген или циано.

141. Соединение по пп. 139 или 140, где  $R^4$  представляет собой H.

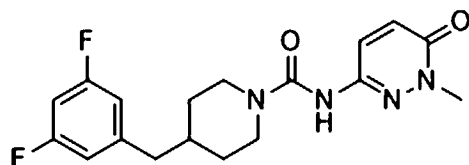
142. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



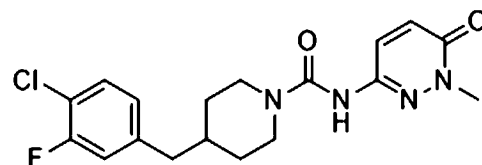
,



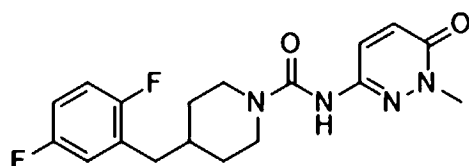
,



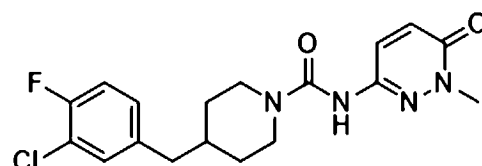
,



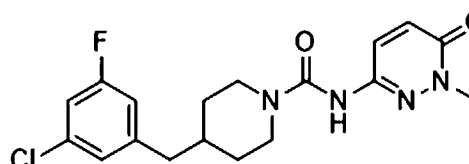
,



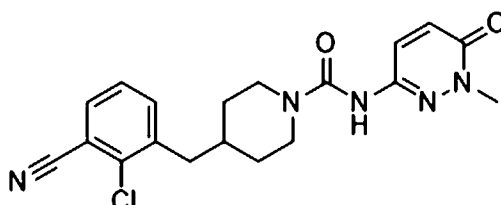
,



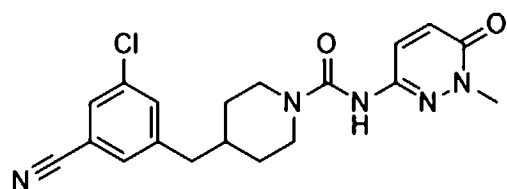
,



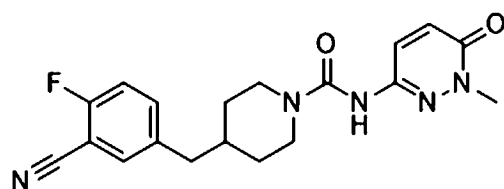
,



,



или

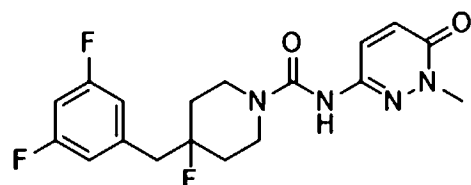


, или его

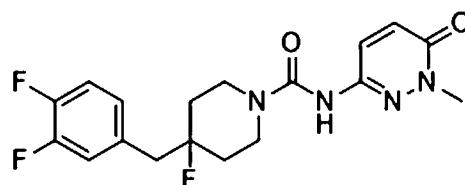
фармацевтически приемлемую соль.

143. Соединение по пп. 139 или 140, где  $R^4$  представляет собой фтор.

144. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или

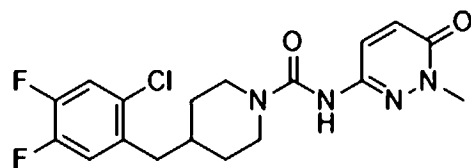


, или его

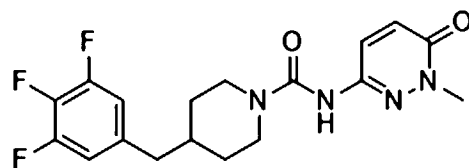
фармацевтически приемлемую соль.

145. Соединение по пп. 129 или 130, где  $o$  равно 3.146. Соединение по п. 145, где каждый  $R^3$ , независимо, представляет собой галоген или циано.147. Соединение по пп. 145 или 146, где  $R^4$  представляет собой H.

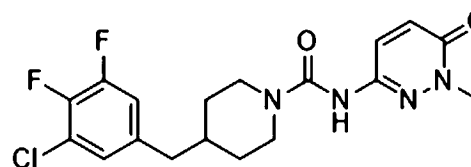
148. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



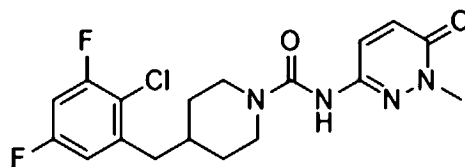
,



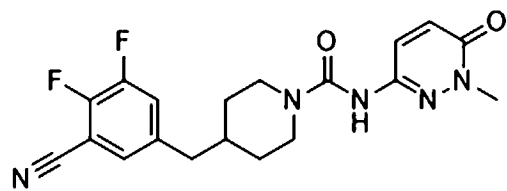
,



,



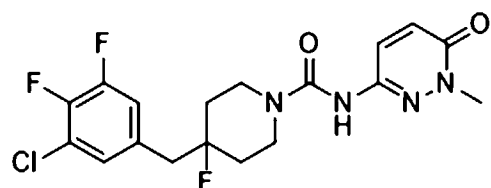
или



, или его фармацевтически приемлемую соль.

149. Соединение по пп. 145 или 146, где  $R^4$  представляет собой фтор.

150. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой

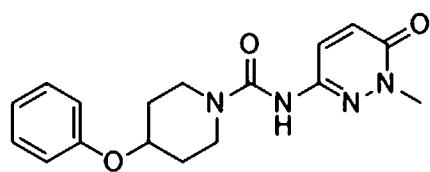


или его фармацевтически приемлемую соль.

151. Соединение по пп. 117 или 129, где  $L^2$  представляет собой O.152. Соединение по п. 151, где  $o$  равно 0.

153. Соединение по пп. 151 или 152, где  $R^4$  представляет собой Н.

154. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



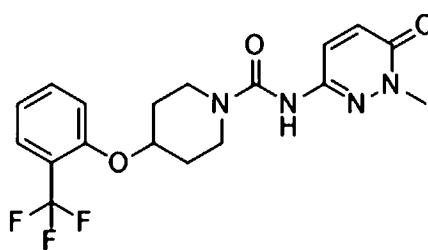
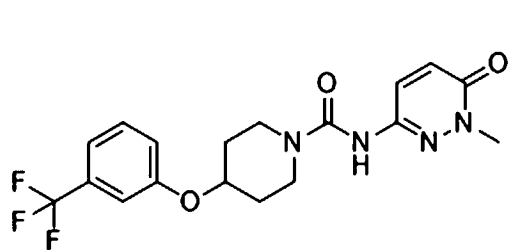
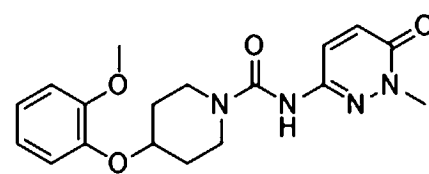
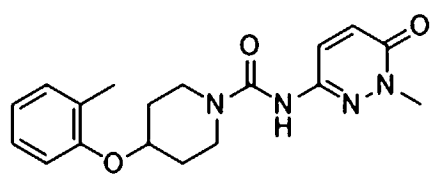
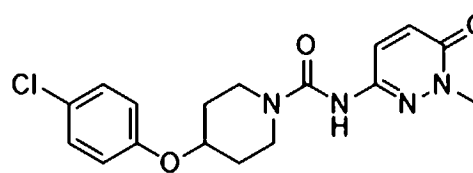
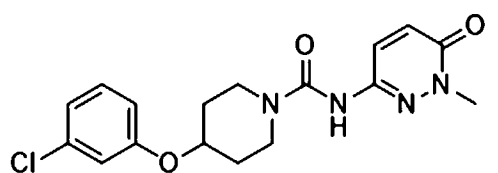
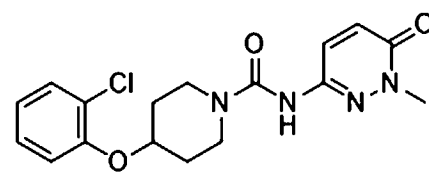
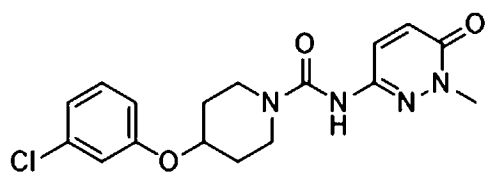
или его фармацевтически приемлемую соль.

155. Соединение по п. 151, где  $\alpha$  равно 1.

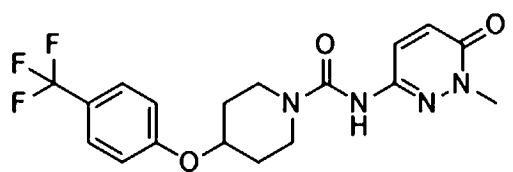
156. Соединение по п. 155, где  $R^3$  представляет собой, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или  $C_{1-6}$  перфторалкил.

157. Соединение по пп. 155 или 156, где  $R^4$  представляет собой Н.

158. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или



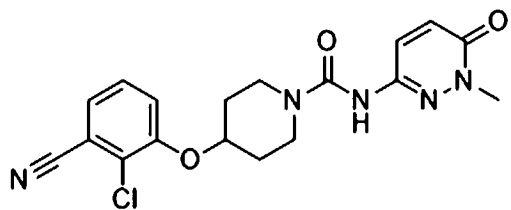
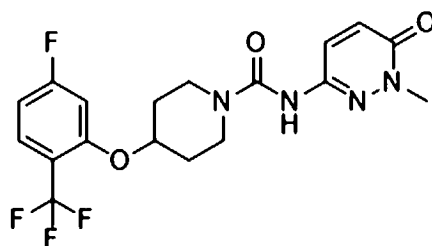
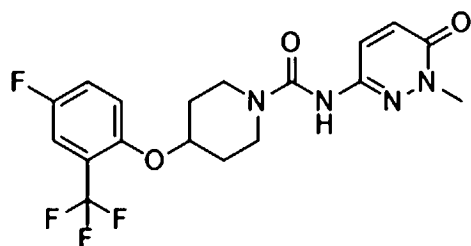
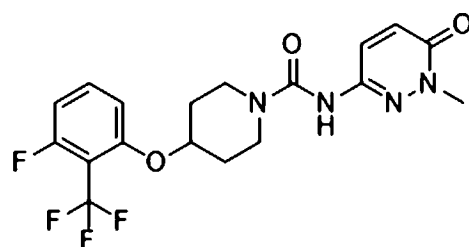
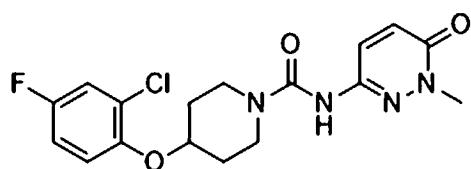
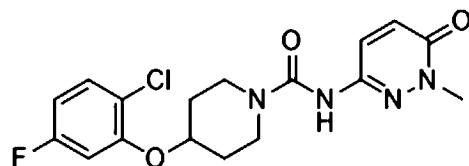
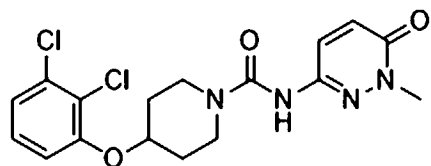
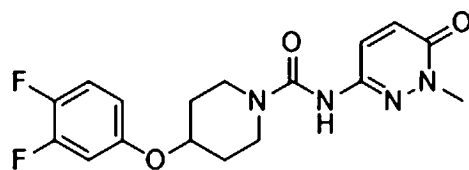
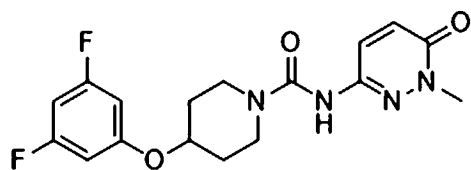
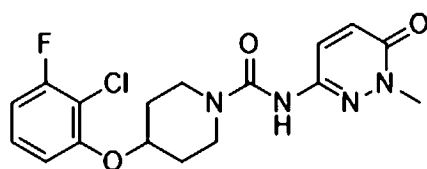
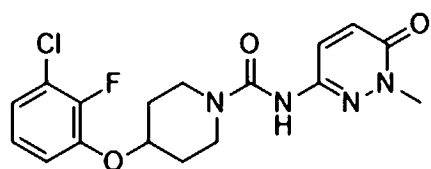
, или его фармацевтически приемлемую соль.

159. Соединение по п. 151, где  $\alpha$  равно 2.

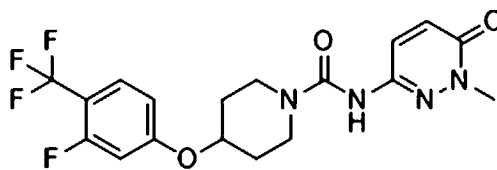
160. Соединение по п. 159, где каждый  $R^3$ , независимо, представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  перфторалкил или циано.

161. Соединение по пп. 159 или 160, где  $R^4$  представляет собой Н.

162. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или



, или его

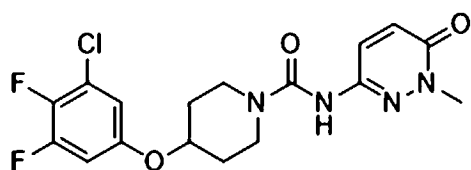
фармацевтически приемлемую соль.

163. Соединение по п. 151, где  $o$  равно 3.

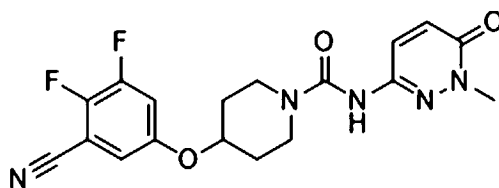
164. Соединение по п. 163, где  $R^3$  представляет собой галоген или циано.

165. Соединение по пп. 163 или 164, где  $R^4$  представляет собой H.

166. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

167. Соединение по пп. 117 или 129, где  $L^2$  представляет собой  $NR^5$ .

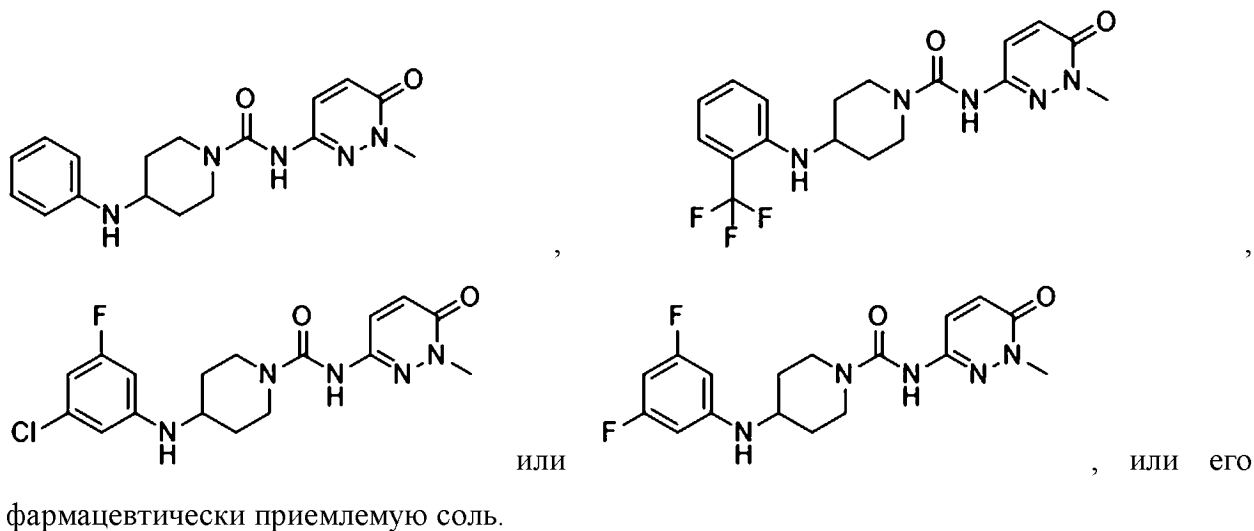
168. Соединение по п. 167, где  $L^2$  представляет собой  $NH$ .

169. Соединение по пп. 167 или 168, где  $o$  равно 0, 1 или 2.

170. Соединение по любому из пп. 167-169, где  $R^3$  представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  перфторалкил.

171. Соединение по любому из пп. 167-170, где  $R^4$  равно  $H$ .

172. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



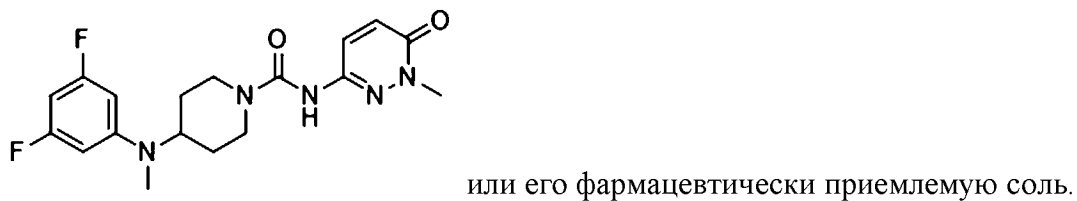
173. Соединение по п. 167, где  $L^2$  равно .

174. Соединение по п. 173, где  $o$  равно 2.

175. Соединение по пп. 173 или 174, где  $R^3$  представляет собой галоген.

176. Соединение по любому из пп. 173-175, где  $R^4$  равно  $H$ .

177. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



178. Соединение по пп. 117 или 129, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил.

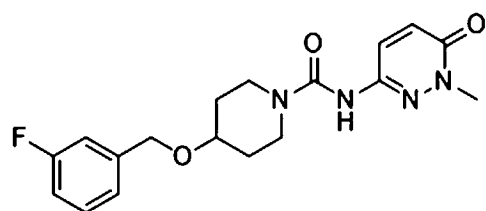
179. Соединение по п. 178, где  $L^2$  равно .

180. Соединение по пп. 178 или 179, где  $o$  равно 1.

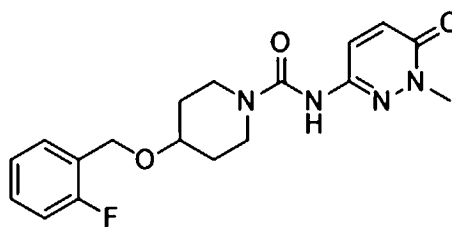
181. Соединение по любому из пп. 178-180, где  $R^3$  представляет собой галоген.

182. Соединение по любому из пп. 178-181, где  $R^4$  равно  $H$ .

183. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой

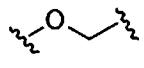


или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

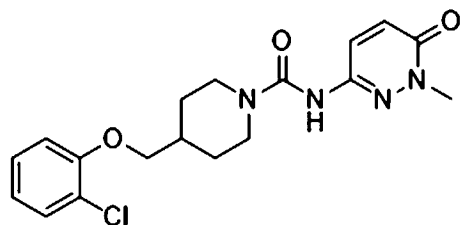
184. Соединение по п. 178, где  $L^2$  равно .

185. Соединение по п. 184, где  $o$  равно 1.

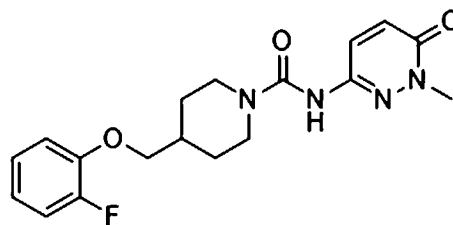
186. Соединение по пп. 184 или 185, где  $R^3$  представляет собой или  $C_{1-6}$  перфторалкил.

187. Соединение по любому из пп. 184-186, где  $R^4$  равно H.

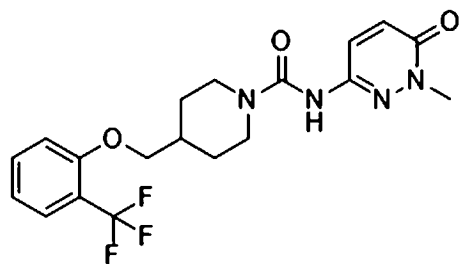
188. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



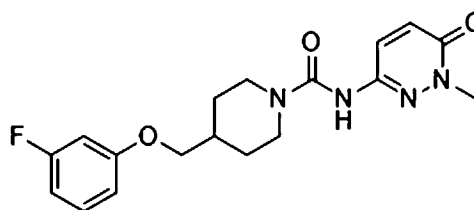
,



,

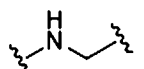


или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

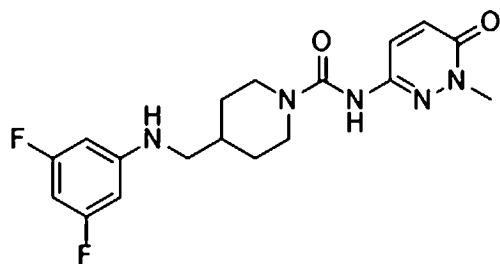
189. Соединение по п. 178, где  $L^2$  равно .

190. Соединение по п. 189, где  $o$  равно 1 или 2.

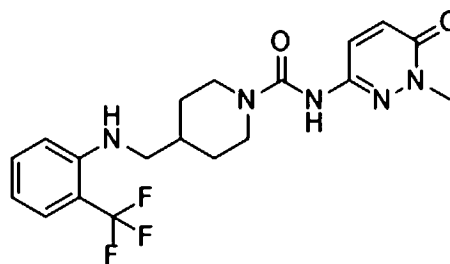
191. Соединение по пп. 189 или 190, где  $R^3$  представляет собой или  $C_{1-6}$  перфторалкил.

192. Соединение по любому из пп. 189-191, где  $R^4$  равно H.

193. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой

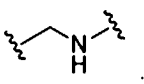


или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

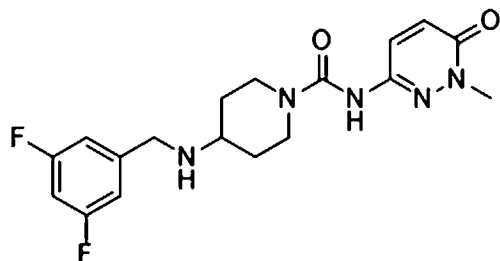
194. Соединение по п. 178, где  $L^2$  равно .

195. Соединение по п. 194, где  $o$  равно 1 или 2.

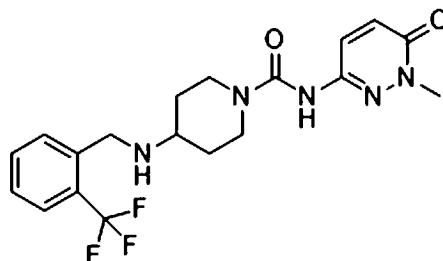
196. Соединение по пп. 194 или 195, где  $R^3$  представляет собой или  $C_{1-6}$  перфторалкил.

197. Соединение по любому из пп. 194-196, где  $R^4$  равно H.

198. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой

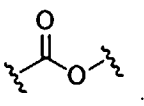


или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

199. Соединение по п. 117, где  $L^1$  равно .

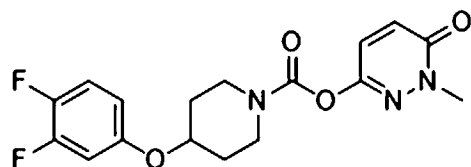
200. Соединение по пп. 117 или 199, где  $L^2$  представляет собой O.

201. Соединение по п. 200, где  $o$  равно 1 или 2.

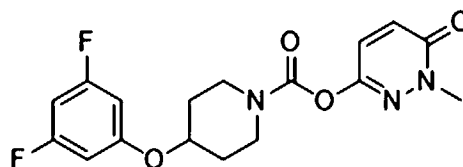
202. Соединение по любому из пп. 199-201, где  $R^3$  представляет собой галоген.

203. Соединение по любому из пп. 199-202, где  $R^4$  равно H.

204. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

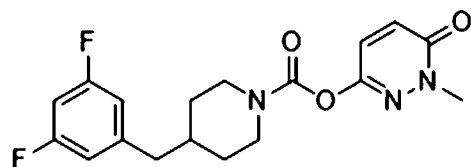
205. Соединение по пп. 117 или 199, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

206. Соединение по п. 205, где  $o$  равно 2.

207. Соединение по пп. 205 или 206, где  $R^3$  представляет собой галоген.

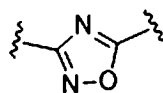
208. Соединение по любому из пп. 205-207, где  $R^4$  равно H.

209. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

210. Соединение по п. 117, где  $L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил.



211. Соединение по п. 210, где  $L^1$  равно

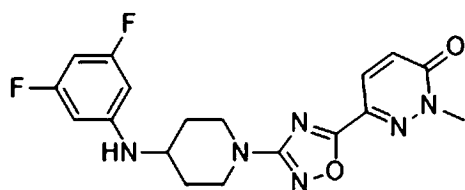
212. Соединение по пп. 210 или 211, где  $L^2$  представляет собой NH.

213. Соединение по любому из пп. 210-212, где  $o$  равно 2.

214. Соединение по любому из пп. 210-213, где  $R^3$  представляет собой галоген.

215. Соединение по любому из пп. 210-214, где  $R^4$  равно H.

216. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

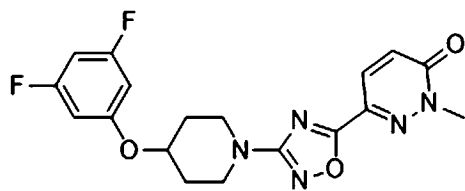
217. Соединение по пп. 210 или 211, где  $L^2$  представляет собой O.

218. Соединение по п. 217, где  $o$  равно 2.

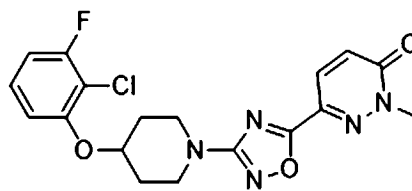
219. Соединение по пп. 217 или 218, где  $R^3$  представляет собой галоген.

220. Соединение по любому из пп. 217-219, где  $R^4$  равно H.

221. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или



,

или

его

фармацевтически приемлемую соль.

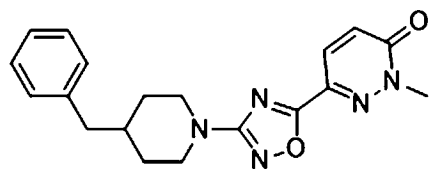
222. Соединение по пп. 210 или 211, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

223. Соединение по п. 222, где  $o$  равно 0, 1 или 2.

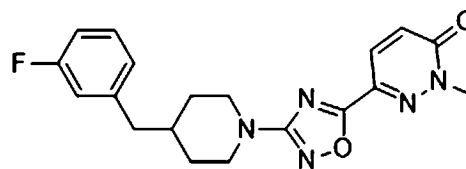
224. Соединение по пп. 222 или 223, где каждый  $R^3$ , независимо, представляет собой галоген или циано.

225. Соединение по любому из пп. 222-224, где  $R^4$  равно H.

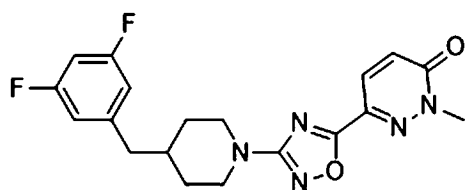
226. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



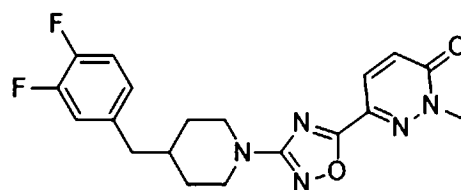
,



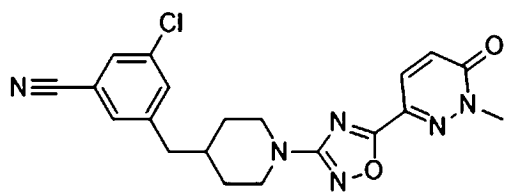
,



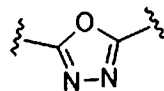
,



или



, или его фармацевтически приемлемую соль.



227. Соединение по п. 210, где  $L^1$  равно

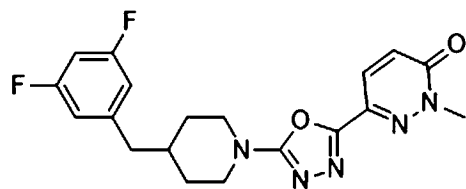
228. Соединение по пп. 210 или 227, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

229. Соединение по пп. 227 или 228, где  $o$  равно 1 или 2.

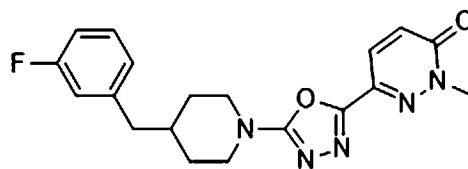
230. Соединение по любому из пп. 227-229, где  $R^3$  представляет собой галоген.

231. Соединение по любому из пп. 227-230, где  $R^4$  равно H.

232. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой

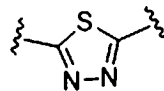


или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.



233. Соединение по п. 210, где  $L^1$  равно

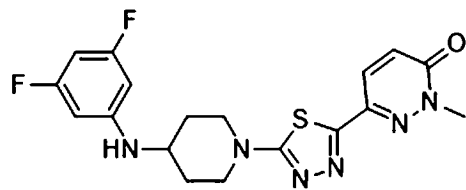
234. Соединение по пп. 210 или 233, где  $L^2$  представляет собой NH.

235. Соединение по пп. 233 или 234, где  $o$  равно 2.

236. Соединение по любому из пп. 233-235, где  $R^3$  представляет собой галоген.

237. Соединение по любому из пп. 233-236, где  $R^4$  равно H.

238. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

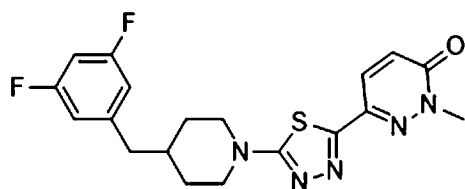
239. Соединение по пп. 210 или 233, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

240. Соединение по п. 239, где  $o$  равно 2.

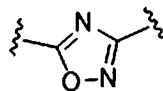
241. Соединение по пп. 239 или 240, где  $R^3$  представляет собой галоген.

242. Соединение по любому из пп. 239-241, где  $R^4$  равно H.

243. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.



244. Соединение по п. 210, где  $L^1$  равно

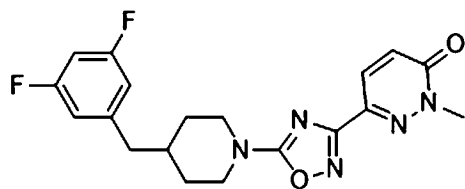
245. Соединение по пп. 210 или 244, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

246. Соединение по пп. 244 или 245, где  $o$  равно 2.

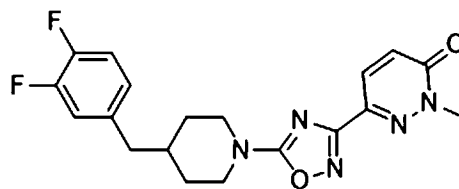
247. Соединение по любому из пп. 244-246, где  $R^3$  представляет собой галоген.

248. Соединение по любому из пп. 244-247, где  $R^4$  равно H.

249. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой

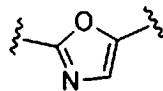


или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.



250. Соединение по п. 210, где  $L^1$  равно

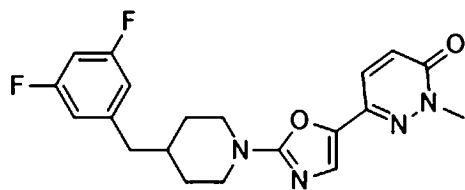
251. Соединение по пп. 210 или 250, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

252. Соединение по пп. 250 или 251, где  $o$  равно 2.

253. Соединение по любому из пп. 250-252, где  $R^3$  представляет собой галоген.

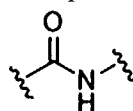
254. Соединение по любому из пп. 250-253, где  $R^4$  равно H.

255. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

256. Соединение по пп. 103 или 104, где  $R^1$  представляет собой этил.



257. Соединение по п. 256, где  $L^1$  равно

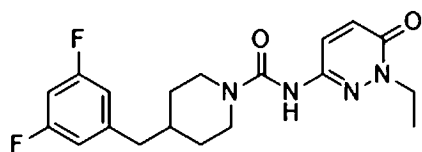
258. Соединение по пп. 256 или 257, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

259. Соединение по любому из пп. 256-258, где  $o$  равно 2.

260. Соединение по любому из пп. 256-259, где  $R^3$  представляет собой галоген.

261. Соединение по любому из пп. 256-260, где  $R^4$  равно Н.

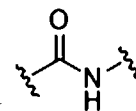
262. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

263. Соединение по п. 103, где  $R^2$  представляет собой метил.

264. Соединение по пп. 103 или 263, где  $R^1$  представляет собой метил.



265. Соединение по пп. 263 или 264, где  $L^1$  представляет собой

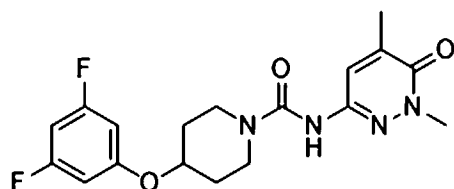
266. Соединение по любому из пп. 263-265, где  $L^2$  представляет собой О.

267. Соединение по любому из пп. 263-266, где о равно 2.

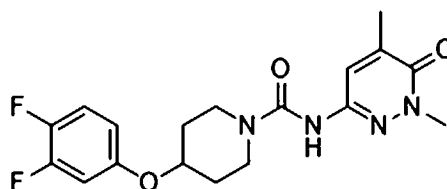
268. Соединение по любому из пп. 263-267, где  $R^3$  представляет собой галоген.

269. Соединение по любому из пп. 263-268, где  $R^4$  равно Н.

270. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или



,

или его

фармацевтически приемлемую соль.

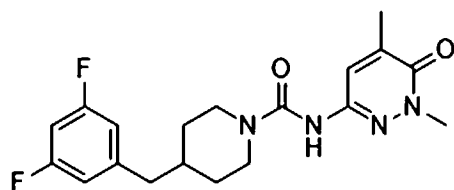
271. Соединение по пп. 263-265, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

272. Соединение по п. 271, где о равно 2.

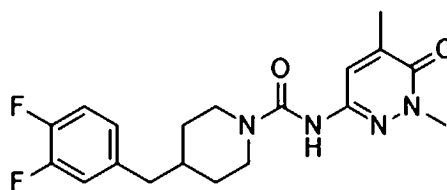
273. Соединение по пп. 271 или 272, где  $R^3$  представляет собой галоген.

274. Соединение по любому из пп. 271-273, где  $R^4$  равно Н.

275. Соединение по п. 103, причем соединение представляет собой



или

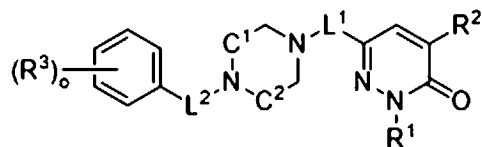


,

или его

фармацевтически приемлемую соль.

276. Соединение по п. 95, причем соединение имеет структуру формулы (III-D-2):



(III-D-2)

где:

о равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены с образованием связи;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^5$ , независимо, представляет собой Н или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;

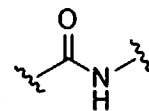
$X^5$  представляет собой NH, O или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и

$L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

277. Соединение по п. 276, где  $R^1$  представляет собой метил.

278. Соединение по пп. 276 или 277, где  $R^2$  представляет собой Н.



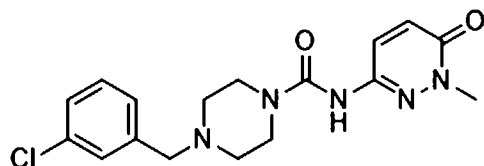
279. Соединение по любому из пп. 276-278, где  $L^1$  представляет собой

280. Соединение по любому из пп. 276-279, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

281. Соединение по любому из пп. 276-280, где о равно 1.

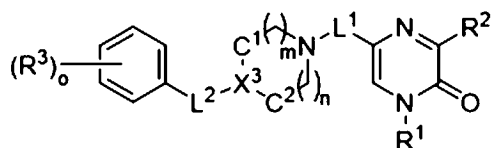
282. Соединение по любому из пп. 276-281, где  $R^3$  представляет собой галоген.

283. Соединение по п. 276, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

284. Соединение по п. 1, причем соединение имеет структуру формулы (IV):



(IV)

где:

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

о равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$C^1$  и  $C^2$  необязательно объединены с образованием связи;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $R^6$ , независимо, представляет собой Н или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$X^3$  представляет собой  $CR^4$  или N; или  $X^3$  и  $C^1$  или  $C^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена;

$R^4$  представляет собой H,  $OR^6$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или галоген;

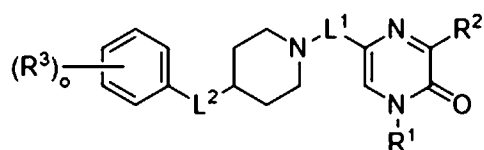
$L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;

$X^5$  представляет собой NH, O или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и

$L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил или отсутствует; или  $X^3$  и  $L^2$  объединены с образованием необязательно замещенного алкена,

или его фармацевтически приемлемая соль.

285. Соединение по п. 284, причем соединение имеет структуру формулы (IV-A):



(IV-A)

где:

o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^5$ , независимо, представляет собой H или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$R^3$  представляет собой галоген, циано,  $C_{1-6}$  перфторалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;

$L^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-C(O)-X^5$ ;

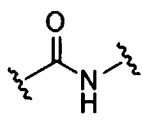
$X^5$  представляет собой NH, O или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; и

$L^2$  представляет собой O,  $NR^5$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

286. Соединение по пп. 284 или 285, где  $R^2$  представляет собой H.

287. Соединение по любому из пп. 284-286, где  $R^1$  представляет собой метил.

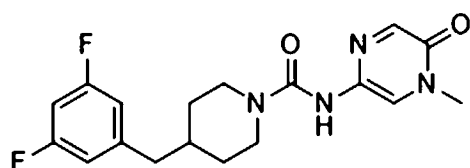
288. Соединение по любому из пп. 284-287, где  $L^1$  представляет собой .

289. Соединение по любому из пп. 284-288, где  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

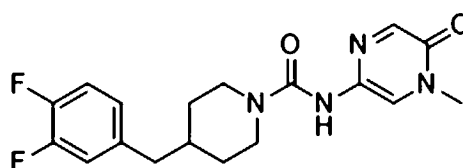
290. Соединение по любому из пп. 284-289, где o равно 2.

291. Соединение по любому из пп. 284-290, где  $R^3$  представляет собой галоген.

292. Соединение по п. 284, причем соединение представляет собой



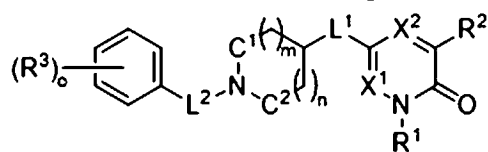
или



, или его

фармацевтически приемлемую соль.

293. Соединение по п. 1, причем соединение имеет структуру формулы (V):



(V)

где:

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

C¹ и C² необязательно объединены с образованием связи;

каждый из R¹, R², R⁵, и R⁶, независимо, представляет собой H или необязательно замещенный C₁-₆ алкил;

R³ представляет собой галоген, циано, C₁-₆ перфторалкил, необязательно замещенный C₁-₆ алкокси или необязательно замещенный C₁-₆ алкил;

каждый из X¹ и X², независимо, представляет собой CH или N, где X¹ и X² не являются одновременно N;

L¹ представляет собой необязательно замещенный C₅-₁₀ гетероарил или -C(O)-X⁵-;

X⁵ представляет собой NH, O или необязательно замещенный C₁-₆ алкил; и

L² представляет собой O, NR⁵, необязательно замещенный C₁-₆ алкил, необязательно замещенный C₁-₆ гетероалкил или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

294. Соединение по п. 293, где X¹ представляет собой N и X² представляет собой CH.

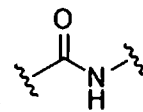
295. Соединение по пп. 293 или 294, где R² представляет собой H.

296. Соединение по любому из пп. 293-295, где R¹ представляет собой метил.

297. Соединение по любому из пп. 293-296, где m равно 1.

298. Соединение по любому из пп. 293-297, где n равно 1.

299. Соединение по любому из пп. 293-298, где L¹ представляет собой

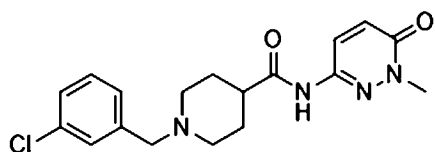


300. Соединение по любому из пп. 293-299, где L² представляет собой необязательно замещенный C₁-₆ алкил.

301. Соединение по любому из пп. 293-300, где o равно 1.

302. Соединение по любому из пп. 293-301, где R³ представляет собой галоген.

303. Соединение по п. 293, причем соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

304. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-303 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

305. Способ лечения неврологического расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-303 или фармацевтической композиции по п. 304.

306. Способ ингибирования токсичности в клетке, связанной с белком, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-303.

307. Способ по п. 306, в котором токсичность представляет собой токсичность, связанную с  $\alpha$ -синуклеином.

308. Способ по п. 307, в котором токсичность представляет собой токсичность, связанную с апополипротеином E4 (ApoE4).

309. Способ по любому из пп. 306-308, в котором клетка представляет собой нейрональную клетку млекопитающего.

310. Способ лечения расстройства, связанного со стеароил-КоА-десатуразой (SCD), у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-303 или фармацевтической композиции по п. 304.

311. Способ лечения первичного рака головного мозга у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-303 или фармацевтической композиции по п. 304.

312. Способ по п. 311, в котором первичный рак головного мозга представляет собой глиому.

313. Способ по п. 312, в котором глиома представляет собой астроцитому.

314. Способ по п. 313, в котором астроцитоме представляет собой глиобластому.

315. Способ по любому из пп. 311-314, в котором рак определяется или прогнозируется как устойчивый к одному или более химиотерапевтическим средствам.

316. Способ по любому из пп. 311-315, в котором рак не отвечает на одно или более химиотерапевтических средств.

317. Способ по пп. 315 или 316, в котором одно или более терапевтических средств выбраны из группы темозоломида, кармустина, бевацизумаба, ломустина, эверолимуса, винкристина или прокарбазина.

318. Способ по п. 317, в котором одно или более терапевтических средств представляют собой темозоломид.

319. Способ по любому из пп. 311-318, в котором субъекту дополнительно проводят одно или более дополнительных терапевтических мероприятий.

320. Способ по п. 319, в котором одно или более дополнительных терапевтических

мероприятий включают хирургическое вмешательство, облучение и/или одно или более дополнительных химиотерапевтических средств.

321. Способ по п. 320, в котором одно или более дополнительных терапевтических мероприятий представляют собой одно или более химиотерапевтических средств.

322. Способ по п. 321, в котором одно или более химиотерапевтических средств выбраны из группы темозоломида, кармустина, бевацизумаба, ломустина, эверолимуса, винкристина или прокарбазина.

323. Способ по п. 322, в котором одно или более химиотерапевтических средств представляют собой темозоломид.

По доверенности