

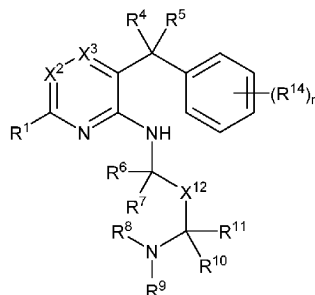
(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292777** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.12.20(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.03.31(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ N-(ГЕТЕРОЦИКЛИЛ И ГЕТЕРОЦИКЛИЛАЛКИЛ)-3-БЕНЗИЛПИРИДИН-2-АМИНА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ SSTR4**(31) **63/002,623**(32) **2020.03.31**(33) **US**(86) **PCT/US2021/025225**(87) **WO 2021/202775 2021.10.07**(71) Заявитель:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**(72) Изобретатель:
**Черуваллатх Зачариа, Грин Джейсон,
Шляйхер Кристин, Сунь Хойкай, Тан
Миннам (US)**(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении раскрыты соединения формулы (1)



и их фармацевтически приемлемые соли, где n , R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , X^2 , X^3 и X^{12} определены в описании. Данное изобретение также относится к материалам и способам получения соединений формулы (1), к фармацевтическим композициям, которые их содержат, и к их применению для лечения заболеваний, расстройств и состояний, связанных с SSTR4.

A1**202292777****202292777****A1**

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575823EA/023

ПРОИЗВОДНЫЕ N-(ГЕТЕРОЦИКЛИЛ И ГЕТЕРОЦИКЛИЛАЛКИЛ)-3-БЕНЗИЛПИРИДИН-2-АМИНА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ SSTR4

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к производным N-(гетероциклил и гетероциклилалкил)-3-бензилпиридин-2-амина, которые являются модуляторами рецептора соматостатина 4 (SSTR4), к фармацевтическим композициям, которые их содержат, и к их применению для лечения заболеваний, расстройств или состояний, связанных с SSTR4, включая болезнь Альцгеймера.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Рецептор соматостатина 4 (SSTR4) представляет собой рецептор, связанный с G-белком для пептида соматостатина. SSTR4 связан с Gi, ингибирующим G белком, который ингибирует выработку циклического AMP. SSTR4 обильно экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и в меньшей степени в дорсальных корешковых ганглиях и кишечнике. См. M.A. Meyer, «Highly Expressed Genes within Hippocampal Sector CA1: Implications for the Physiology of Memory», *Neurology International* 6(2):5388 (2014). SSTR4 является высококонсервативным среди различных видов. Например, последовательности белков SSTR4 человека, мыши и крысы разделяют более 87% идентичности на уровне аминокислот. Эти факторы - преобладающая экспрессия в мозге и высокая степень гомологии последовательностей у разных видов - позволяют предположить, что SSTR4 играет важную роль в физиологии.

[0003] Эксперименты с использованием технологии bacTRAP показывают, что SSTR4 наиболее сильно экспрессируется в пирамидальных нейронах коры головного мозга и в области CA1 гиппокампа. Эта экспрессия в ЦНС сохраняется у людей, нечеловекообразных приматов и мышей. Гиппокамп важен для обучения и памяти. См. L.R. Squire and A.J. Dede, «Conscious and Unconscious Memory Systems», *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7:a021667 (2015). В действительности, область CA1 гиппокампа является последней станцией в трисинаптической цепи, которая управляет обучением. Эта цепь начинается в энторинальной коре, которая также содержит SSTR4, простирается в зубчатую извилину, затем в CA3 и, наконец, достигает области CA1 гиппокампа. CA1 выходит из гиппокампа через субикулум. Эта цепь кодирует все типы информации из внешнего мира, чтобы генерировать воспоминания и усваивать новые знания.

[0004] Болезнь Альцгеймера характеризуется дегенерацией нейронов в этой цепи, в основном в энторинальной коре и области CA1 гиппокампа. См. A. Serrano-Pozo et al., «Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease», *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 1:a006189 (2011). Кроме того, гиппокампальный sst4 судя по всему, избирательно контролирует использование когнитивных стратегий путем переключения с множественных ассоциаций, основанных на гиппокампе, на простые поведенческие

реакции, основанные на стриатуме. См. F. Gastambide et al., «Hippocampal SSTR4 Somatostatin Receptors Control the Selection of Memory Strategies», *Psychopharmacology (Berl)* 202(1-3):153-63 (2009). Этот результат дает веские основания для использования агонистов SSTR4 в качестве фармакологического подхода для улучшения обучения в стриатуме. Id.

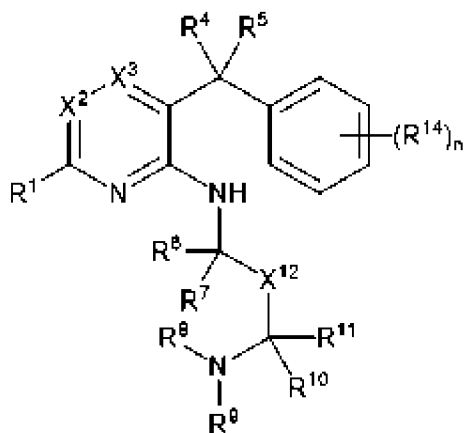
[0005] Более того, последние исследования также указывают на гиперактивность гиппокампа как на основной фактор развития болезни, а также ухудшения когнитивных способностей у пациентов с болезнью Альцгеймера. См. M.A. Busche et al., «Decreased Amyloid- β and Increased Neuronal Hyperactivity by Immunotherapy in Alzheimer's Models», *Nature Neuroscience* 18(12):1725-27 (2015); *также см.* K. Yamamoto et al., «Chronic Optogenetic Activation Augments A β Pathology in a Mouse Model of Alzheimer Disease», *Cell Reports* 11(6):859-65 (2015). Было показано, что активация рецептора SSTR4 играет роль в контроле активности нейронов. См. C. Qiu et al., «Somatostatin Receptor Subtype 4 Couples to the M-Current to Regulate Seizures», *Journal of Neuroscience* 28(14):3567-76 (2008). Таким образом, агонисты рецептора, вероятно, будут представлять собой хорошие фармакологические инструменты для подавления и контроля активности нейронов в коре и гиппокампе.

[0006] Ожидается, что агонисты SSTR4 будут полезны для лечения болезни Альцгеймера и других расстройств ЦНС, таких как эпилепсия и депрессия.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Настоящее изобретение относится к производным N-(гетероциклил и гетероциклилалкил)-3-бензилпиридин-2-амина и их фармацевтически приемлемым солям. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим производные N-(гетероциклил и гетероциклилалкил)-3-бензилпиридин-2-амина и относится к их применению для лечения заболеваний, расстройств и состояний, связанных с SSTR4, включая болезнь Альцгеймера и другие расстройства ЦНС.

[0008] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы 1:



1

или их фармацевтически приемлемой соли, где:

X² представляет собой CR², и X³ выбран из N и CR³, или

X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой N;

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)N(R^c)R^b$ и $-C(O)N(R^c)OR^b$, или R^1 и R^2 , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, которое является незамещенным или замещено от 1 до 4 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксигруппы, циано, амино и C_{1-4} алкила, который в каждом случае является независимо незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и где:

R^a выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} гетероциклила и C_{1-5} гетероарила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^b выбран из водорода и из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} гетероциклила и C_{1-5} гетероарила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^c выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

где для R^a и R^b C_{2-6} гетероциклильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с от 3 до 8 кольцевыми членами, в которых 1 или 2 кольцевых члена являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, и C_{1-5} гетероарильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с 5 или 6 кольцевыми членами, в котором от 1 до 4 кольцевых членов являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, при условии, что не более одного из кольцевых членов представляет собой O или S;

R^3 выбран из водорода, галогена, циано и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, или R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден;

X^{12} выбран из связи и $CR^{12}R^{13}$, и

(a) R^6 выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^7 и R^8 вместе с атомами углерода и азота, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, содержащий 1 кольцевой гетероатом;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила; или

(b) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден;

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила; или

(c) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

n выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; и

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкоксизаместители независимо являются незамещенными или замещены 1-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

при условии, если X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой N, X^{12} представляет собой связь, n представляет собой 1, каждый из R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^{11} представляет собой водород, R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют незамещенный пирролидин-2-ил, и R^{14} представляет собой метокси, тогда R^2 не может быть незамещенным пиридин-3-илом или незамещенным пиримидин-5-илом.

[0009] В другом аспекте изобретения предложено соединение, которое выбрано из группы соединений, описанных в примерах, и его фармацевтически приемлемые соли.

[0010] В дополнительном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая включает соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль или любое из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущем абзаце; и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0011] В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль или любое из соединений и фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах, для применения в качестве лекарственного препарата.

[0012] В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы 1 или его

фармацевтически приемлемая соль или любое из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах, для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с SSTR4.

[0013] В дополнительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах, для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с SSTR4.

[0014] В дополнительном аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с SSTR4, способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах.

[0015] В другом аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах, при этом заболевание, расстройство или состояние выбрано из болезни Альцгеймера, депрессии, тревоги, шизофрении, биполярного расстройства, аутизма, эпилепсии, боли и синдрома гиперактивности.

[0016] В дополнительном аспекте изобретения предложено эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений и фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах; и по меньшей мере одного дополнительного фармакологически активного агента.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017] Если не указано иное, в данном описании используются определения, представленные ниже.

[0018] «Замещенный» при использовании в связи с химическим заместителем или фрагментом (например, C₁₋₆-алкильной группой) означает, что один или более атомов водорода в заместителе или фрагменте были заменены одним или несколькими не водородными атомами или группами, при условии что требования валентности соблюдены и в результате замещения получают химически стабильное соединение.

[0019] «Около» или «приблизительно» при использовании в связи с измеряемой числовой переменной, относится к указанному значению переменной и ко всем значениям переменной, которые находятся в пределах экспериментальной ошибки указанного значения или в пределах ± 10 процентов от указанного значения, в зависимости от того, какое из них является большим.

[0020] «Алкил» относится к насыщенным углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, обычно имеющим определенное число атомов углерода (например,

C_{1-4} алкил относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 4 (т. е., 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, C_{1-6} алкил относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и так далее). Примеры алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, *изо*пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изобу*тил, *трет*-бутил, пент-1-ил, пент-2-ил, пент-3-ил, 3-метилбут-1-ил, 3-метилбут-2-ил, 2-метилбут-2-ил, 2,2,2-триметилет-1-ил, *n*-гексил и тому подобное.

[0021] «Алкандиил» относится к двухвалентным алкильным группам, где алкил определен выше, и обычно имеет определенное число атомов углерода (например, C_{1-4} алкандиил относится к алкандиильной группе, имеющей от 1 до 4 (т. е., 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, C_{1-6} алкандиил относится к алкандиильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода и так далее). Примеры алкандиильных групп включают метилен, этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил, пропан-2,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, бутан-1,1-диил, изобутан-1,3-диил, изобутан-1,1-диил, изобутан-1,2-диил и т. п.

[0022] «Алкенил» относится к углеводородным группам с прямой и разветвленной цепью, имеющим одну или более двойных углерод-углеродных связей и обычно имеющим определенное число атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают этенил, 1-пропен-1-ил, 1-пропен-2-ил, 2-пропен-1-ил, 1-бутен-1-ил, 1-бутен-2-ил, 3-бутен-1-ил, 3-бутен-2-ил, 2-бутен-1-ил, 2-бутен-2-ил, 2-метил-1-пропен-1-ил, 2-метил-2-пропен-1-ил, 1,3-бутадиен-1-ил, 1,3-бутадиен-2-ил и т. п.

[0023] «Алкинил» относится к углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, имеющим одну или более тройных углерод-углеродных связей и обычно имеющим определенное число атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают этинил, 1-пропин-1-ил, 2-пропин-1-ил, 1-бутин-1-ил, 3-бутин-1-ил, 3-бутин-2-ил, 2-бутин-1-ил и т. п.

[0024] «Гало», «галоген» и «галогено» могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к фтору, хлору, бром и йоду.

[0025] «Галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкинил» относятся, соответственно, к алкильным, алкенильным и алкинильным группам, замещенным одним или более атомами галогена, где алкил, алкенил и алкинил определены выше, и обычно имеют указанное число атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил, 1-хлорэтил, 1,1-дихлорэтил, 1-фтор-1-метилэтил, 1-хлор-1-метилэтил и т. п.

[0026] «Циклоалкил» относится к насыщенным моноциклическим и бициклическим углеводородным группам, обычно имеющим определенное число атомов углерода, которые составляют кольцо или кольца (например, C_{3-8} -циклоалкил относится к циклоалкильной группе, имеющей от 3 до 8 атомов углерода в качестве кольцевых членов). Бициклические углеводородные группы могут включать выделенные кольца (два кольца, не имеющие общих атомов углерода), спирокольца (два кольца, имеющие один общий атом углерода), конденсированные кольца (два кольца, имеющие два общих атома

углерода и связь между двумя общими атомами углерода) и мостиковые кольца (два кольца, имеющие два общих атомов углерода, но не общую связь). Циклоалкильная группа может быть присоединена через любой атом кольца, если только такое присоединение не будет нарушать требования валентности, и, где указано, может необязательно включать один или более не водородных заместителей, если такое замещение не будет нарушать требования валентности.

[0027] Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п. Примеры конденсированных бициклических циклоалкильных групп включают бицикло[2.1.0]пентанил (т. е., бицикло[2.1.0]пентан-1-ил, бицикло[2.1.0]пентан-2-ил и бицикло[2.1.0]пентан-5-ил), бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[3.2.0]гептанил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[3.3.0]октанил, бицикло[4.2.0]октанил, бицикло[4.3.0]нонанил, бицикло[4.4.0]деканил и т. п. Примеры мостиковых циклоалкильных групп включают бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[4.1.1]октанил, бицикло[3.3.1]нонанил, бицикло[4.2.1]нонанил, бицикло[3.3.2]деканил, бицикло[4.2.2]деканил, бицикло[4.3.1]деканил, бицикло[3.3.3]ундеканил, бицикло[4.3.2]ундеканил, бицикло[4.3.3]додеканил и т. п. Примеры спироциклоалкильных групп включают спиро[3.3]гептанил, спиро[2.4]гептанил, спиро[3.4]октанил, спиро[2.5]октанил, спиро[3.5]нонанил и т. п. Примеры выделенных бициклических циклоалкильных групп включают группы, полученные из би(циклобутана), циклобутанциклопентана, би(циклопентана), циклобутанциклогексана, циклопентанциклогексана, би(циклогексана) и т. п.

[0028] «Циклоалкандиил» относится к двухвалентным циклоалкильным группами, где циклоалкил определен выше, и обычно имеет определенное число атомов углерода (например, C_{3-4} циклоалкандиил относится к циклоалкандиильной группе, имеющей от 3 до 4 (т. е., 3 или 4) атомов углерода, C_{3-6} циклоалкандиил относится к циклоалкандиильной группе, имеющей от 3 до 6 атомов углерода, и т. п.). Примеры циклоалкандиильных групп включают циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, циклобутан-1,1-диил, циклобутан-1,2-диил и т. п.

[0029] «Циклоалкилиден» относится к двухвалентным моноциклическим циклоалкильным группам, где циклоалкил определен выше, которые присоединены через один атом углерода в группе и обычно имеют определенное число атомов углерода, которые составляют кольцо (например, C_{3-6} циклоалкилиден относится к циклоалкилиденовой группе, имеющей от 3 до 6 атомов углерода в качестве кольцевых членов). Примеры включают циклопропилиден, циклобутилиден, циклопентилиден и циклогексилиден.

[0030] «Циклоалкенил» относится к частично ненасыщенным моноциклическим и бициклическим углеводородным группам, обычно имеющим определенное число атомов углерода, которые составляют кольцо или кольца. Как и в случае циклоалкильных групп,

бициклические циклоалкенильные группы могут включать в себя выделенные, спиро, конденсированные или мостиковые кольца. Аналогично, циклоалкенильная группа может быть присоединена через любой атом кольца и, где указано, может необязательно включать один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не будет нарушать требования валентности. Примеры циклоалкенильных групп включают частично ненасыщенные аналоги циклоалкильных групп, описанных выше, такие как циклобутенил (т. е., циклобутен-1-ил и циклобутен-3-ил), циклопентенил, циклогексенил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил и т. п.

[0031] «Арил» относится к полностью ненасыщенным моноциклическим ароматическим углеводородам и к полициклическим углеводородам, имеющим по меньшей мере одно ароматическое кольцо, причем как моноциклические, так и полициклические арильные группы обычно имеют определенное число атомов углерода, которые составляют членов их кольцевые члены (например, C₆₋₁₄ арил относится к арильной группе, содержащей 6-14 атомов углерода в качестве кольцевых членов). Группа может быть присоединена через любой атом кольца и, где указано, может необязательно включать один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не будет нарушать требования валентности. Примеры арильных групп включают фенил, бифенил, циклобутанбензенил, инденил, нафталенил, бензоциклогептанил, бифениленил, флуоренил, группы, полученные из катиона циклогептатриена, и т. п.

[0032] «Арилен» относится к двухвалентным арильным группам, где арил определен выше. Примеры ариленовых групп включают *орто*-фенилен (т. е., бензол-1,2-диил).

[0033] «Гетероцикл» и «гетероциклил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим или бициклическим группам, имеющим атомы кольца, состоящие из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Как моноциклические, так и бициклические группы обычно имеют определенное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C₂₋₆-гетероциклил относится к гетероциклильной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов). Как и в случае бициклических циклоалкильных групп, бициклические гетероциклильные группы могут включать в себя выделенные кольца, спирокольца, конденсированные кольца и мостиковые кольца. Гетероциклильная группа может быть присоединена через любой кольцевой атом и, где указано, может необязательно включать один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не будет нарушать требования валентности или не приведет к получению химически нестабильного соединения. Примеры гетероциклильных групп включают оксиранил, тиранил, азиридилил (например, азиридин-1-ил и азиридин-2-ил), оксетанил, тиэтанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, 1,4-оксатианил, морфолинил, 1,4-

дитианил, пиперазинил, 1,4-азатианил, оксепанил, тиепанил, азепаанил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил, 1,4-диазепанил, 3,4-дигидро-2*H*-пиранил, 3,6-дигидро-2*H*-пиранил, 2*H*-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,6-дигидропиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидропиримидинил и 1,2-дигидропиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинил.

[0034] «Гетероциклодиил» относится к гетероциклильным группам, которые присоединены через два атома кольца группы, где гетероциклил определен выше. Обычно они имеют определенное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C₂₋₆ гетероциклодиил относится к гетероциклодиильной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов). Примеры гетероциклодиильных групп включают поливалентные аналоги гетероциклических групп, описанных выше, такие как морфолин-3,4-диил, пирролидин-1,2-диил, 1-пирролидинил-2-илиден, 1-пиридинил-2-илиден, 1-(4*H*)-пиразолил-5-илиден, 1-(3*H*)-имидазолил-2-илиден, 3-оксазолил-2-илиден, 1-пиперидинил-2-илиден, 1-пиперазинил-6-илиден и т. п.

[0035] «Гетероароматический» и «гетероарил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к ненасыщенным моноциклическим ароматическим группам и к полициклическим группам, имеющим по меньшей мере одно ароматическое кольцо, каждая из групп имеет кольцевые атомы, состоящие из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Как моноциклические, так и полициклические группы обычно имеют определенное число атомов углерода в качестве кольцевых членов (например, C₁₋₉ гетероарил относится к гетероарильной группе, имеющей от 1 до 9 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов) и могут включать любую бициклическую группу, в которой любой из перечисленных выше моноциклических гетероциклов конденсирован с бензольным кольцом. Гетероарильная группа может быть присоединена через любой атом кольца (или атомы кольца для конденсированных колец) и, где указано, может необязательно включать один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не будет нарушать требования валентности или не приведет к получению химически нестабильного соединения. Примеры гетероарильных групп включают моноциклические группы, такие как пирролил (например, пиррол-1-ил, пиррол-2-ил и пиррол-3-ил), фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,3,4-триазолил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тия-2,3-диазолил, 1-тия-2,4-диазолил, 1-тия-2,5-диазолил, 1-тия-3,4-диазолил, тетразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил.

[0036] Примеры гетероарильных групп также включают бициклические группы, такие как бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил, бензо[*c*]тиенил, 1*H*-индолил, 3*H*-индолил, изоиндолил, 1*H*-изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, 2*H*-индазолил, бензотриазолил, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридинил, 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридинил, 3*H*-

имидазо[4,5-b]пиридинил, 3Н-имидазо[4,5-c]пиридинил, 1Н-пиразоло[4,3-b]пиридинил, 1Н-пиразоло[4,3-c]пиридинил, 1Н-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 1Н-пиразоло[3,4-b]пиридинил, 7Н-пуринил, индолизинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,5-a]пиридинил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, пирроло[1,2-b]пиридазинил, имидазо[1,2-c]пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, 1,6-нафтиридинил, 1,7-нафтиридинил, 1,8-нафтиридинил, 1,5-нафтиридинил, 2,6-нафтиридинил, 2,7-нафтиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиридо[2,3-d]пиримидинил, пиридо[2,3-b]пиразинил, пиридо[3,4-b]пиразинил, пиримидо[5,4-d]пиримидинил, пиразино[2,3-b]пиразинил, пиримидо[4,5-d]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразинил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинил, 2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазолил, бензо[d]тиазолил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, 2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-b]пиридинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидинил, пиразоло[1,5-a]пиримидинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, 4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидинил, 2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пуринил, 5Н-пирроло[2,3-b]пиразинил, имидазо[1,2-a]пиразинил, имидазо [1,2-b]пиридазинил и 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразинил.

[0037] «Гетероарилен» относится к гетероарильным группам, которые присоединены через два атома кольца группы, где гетероарил определен выше. Обычно они имеют определенное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C_{3-5} гетероарилен относится к гетероариленовой группе, имеющей от 3 до 5 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов). Примеры гетероариленовых групп включают многовалентные аналоги гетероарильных групп, описанных выше, такие как пиридин-2,3-диил, пиридин-3,4-диил, пиразол-4,5-диил, пиразол-3,4-диил и т. п.

[0038] «Оксо» относится к кислороду с двойной связью ($=O$).

[0039] «Уходящая группа» относится к любой группе, которая покидает молекулу во время процесса фрагментации, включая реакции замещения, реакции удаления и реакции добавления-удаления. Уходящие группы могут быть нуклеофугальными, в которых группа уходит с парой электронов, которые ранее служили связью между уходящей группой и молекулой, или могут быть электрофугальными, в которых группа уходит без пары электронов. Способность уходящей нуклеофугальной группы к покиданию зависит от ее основности, причем наиболее сильные основания являются самыми слабыми уходящими группами. Обычные нуклеофугальные уходящие группы включают азот (например, из солей диазония); сульфонаты, включая алкилсульфонаты (например, мезилат), фторалкилсульфонаты (например, трифлат, гексафлат, нонафлат и трезилат) и арилсульфонаты (например, тозилат, брозилат, клозилат и нозилат). Другие включают карбонаты, ионы галогенидов, анионы карбоксилатов, ионы фенолятов и алкоксиды. Некоторые более сильные основания, такие как NH_2^- и OH^- , могут составлять

более лучшие уходящие группы, чего можно добиться путем обработки кислотой. Обычные электрофугальные уходящие группы включают протон, CO_2 и металлы.

[0040] «Противоположный энантиомер» относится к молекуле, которая представляет собой ненакладываемое зеркальное отображение эталонной молекулы, которое может быть получено путем инвертирования всех стереогенных центров эталонной молекулы. Например, если эталонная молекула характеризуется абсолютной стереохимической конфигурацией S, то противоположный энантиомер характеризуется абсолютной стереохимической конфигурацией R. Аналогично, если эталонная молекула характеризуется абсолютной стереохимической конфигурацией S S, то противоположный энантиомер характеризуется абсолютной стереохимической конфигурацией R, R, и т. п.

[0041] «Стереоизомер» и «стереоизомеры» соединения с заданной стереохимической конфигурацией относятся к противоположному энантиомеру соединения и любым диастереоизомерам, включая геометрические изомеры (Z/E) соединения. Например, если соединение характеризуется стереохимической конфигурацией S,R,Z, его стереоизомеры будут включать его противоположный энантиомер, характеризующийся конфигурацией R,S,Z, и его диастереомеры, характеризующиеся конфигурацией S S,Z, конфигурацией R, R,Z, конфигурацией S,R,E, конфигурацией R,S,E, конфигурацией S,S,E и конфигурацией R,R,E. Если стереохимическая конфигурация соединения не указана, тогда «стереоизомер» относится к любой из возможных стереохимических конфигураций соединения.

[0042] «По существу чистый стереоизомер» и его варианты относятся к образцу, содержащему соединение, имеющее специфическую стереохимическую конфигурацию и содержащему по меньшей мере около 95% образца.

[0043] «Чистый стереоизомер» и его варианты относятся к образцу, содержащему соединение, имеющее специфическую стереохимическую конфигурацию и содержащему по меньшей мере около 99,5% образца.

[0044] «Субъект» относится к млекопитающему, включая человека.

[0045] «Фармацевтически приемлемые» вещества относятся к тем веществам, которые подходят для введения субъектам.

[0046] «Лечение» относится к обращению, облегчению, ингибированию прогрессирования или предотвращению заболевания, расстройства или состояния, к которому применяется такой термин, или к обращению, облегчению, ингибированию прогрессирования или предотвращению одного или нескольких симптомов такого заболевания, расстройства или состояния.

[0047] «Лечение» относится к акту «лечения», как непосредственно определено выше.

[0048] «Лекарственное средство», «лекарственное вещество», «активный фармацевтический ингредиент» и т. п. относятся к соединению (например, соединениям формулы 1, включая субгенерические соединения и соединения, конкретно названные в описании), которые можно использовать для лечения субъекта, нуждающегося в лечении.

[0049] «Эффективное количество» лекарственного средства, «терапевтически эффективное количество» лекарственного средства и т. п. относится к количеству лекарственного средства, которое может быть использовано для лечения субъекта, и может зависеть, среди прочего, от массы тела и возраста субъекта, а также пути введения.

[0050] «Вспомогательное вещество» относится к любому разбавителю или среденосителю для лекарственного средства.

[0051] «Фармацевтическая композиция» относится к комбинации одного или более лекарственных средств и одного или более вспомогательных веществ.

[0052] «Лекарственный продукт», «фармацевтическая лекарственная форма», «лекарственная форма», «готовая лекарственная форма» и т. п. относятся к фармацевтической композиции, подходящей для лечения субъекта, нуждающегося в лечении, и обычно могут быть в форме таблеток, капсул, саше, содержащих порошок или гранулы, жидких растворов или суспензий, пластырей, пленок и т. п.

[0053] «Состояние, связанное с SSTR4» и подобные фразы относятся к заболеванию, расстройству или состоянию у субъекта, для которого активация SSTR4 может обеспечить терапевтический или профилактический эффект.

[0054] Следующие сокращения могут использоваться в спецификации: Ac (ацетил); ACN (ацетонитрил); AIBN (азо-бис-изобутиронитрил); АФИ (активный фармацевтический ингредиент); водн. (водный); BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил); Boc (*tert*-бутоксикарбонил); Cbz (карбобензилокси); dba (добензилиденацетон); DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен); DCC (1,3-дициклогексилкарбодиимид); DCE (1,1-дихлорэтан); ДХМ (дихлорметан); ДЭА (диэтиламин); DIAD (диизопропилазодикарбоксилат); DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин, основание Хюнига); DMA (N,N-диметилацетамид); DMAP (4-диметиламинопиридин); DME (1,2-диметоксиэтан); ДМФА (N,N-диметилформамид); DMP (периодинан Десса-Мартина); ДМСО (диметилсульфоксид); dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен); DTT (дитиотреитол); EC₅₀ (эффективная концентрация при полумаксимальной реакции); EDA (этоксилированный додециловый спирт, Brj®35); EDC (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид); ЭДТК (этилендиаминтетрауксусная кислота); э. и. (энантиомерный избыток); экв. (эквиваленты); Et (этил); Et₃N (триэтиламин); EtOAc (этилацетат); EtOH (этанол); НАТУ (2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат(V)); HEPES (4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоная кислота); AcOH (уксусная кислота); HOBt (1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ол); IC₅₀ (концентрация при 50% ингибировании); IPA (изопропанол); IPAc (изопропилацетат); IPE (изопропиловый эфир); LDA (диизопропиламид лития); LiHMDS (бис(триметилсилил)амид лития); mCPBA (*m*-хлорпероксибензойная кислота); Me (метил); MeOH (метанол); МТВЕ (метил-*tert*-бутиловый эфир); т. пл. (точка плавления); NaOt-Bu (третичный бutoксид натрия); NMM (N-метилморфолин); NMP (N-метилпирролидон); OTf (трифлат); PE (петролейный эфир); Ph (фенил); pEC₅₀ (-log₁₀(EC₅₀), где EC₅₀ указано в молярных (M) единицах); pIC₅₀ (-log₁₀(IC₅₀), где IC₅₀ указано в молярных (M) единицах); Pr (пропил); *s*-Pr (циклопропил); *i*-

Pr (изопропил); ПТФЭ (политетрафторэтилен); PyBOP ((бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат); PyBroP® (бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат); к. т. (комнатная температура, приблизительно от 20 до 25°C); СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография); ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид); ТСЕР (*трис*(2-карбоксиэтил)фосфин); TFA (трифторуксусная кислота); TFAA (2,2,2-трифторуксусный ангидрид); ТГФ (тетрагидрофуран); TMS (триметилсилил); и Трис-буфер (2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диольный буфер).

[0055] Как описано ниже, данное описание относится к соединениям формулы 1 и их фармацевтически приемлемым солям. Настоящее описание также касается материалов и способов получения соединений формулы 1, фармацевтических композиций, которые их содержат, и применения соединений формулы 1 и их фармацевтически приемлемых солей (необязательно в комбинации с другими фармакологически активными агентами) для лечения заболеваний, расстройств или состояний ЦНС, включая болезнь Альцгеймера, и другие заболевания, расстройства или состояния, связанные с SSTR4.

[0056] Соединения формулы 1 включают те соединения, в которых:

(1) X^2 представляет собой CR^2 и X^3 выбран из N и CR^3 , или

X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой N;

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)N(R^c)R^b$ и $-C(O)N(R^c)OR^b$, или R^1 и R^2 , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, которое является незамещенным или замещено от 1 до 4 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, циано, amino и C_{1-4} алкила, который в каждом случае является независимо незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и где:

R^a выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} гетероциклила и C_{1-5} гетероарила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^b выбран из водорода и из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} гетероциклила и C_{1-5} гетероарила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^c выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

где для R^a и R^b C_{2-6} гетероциклильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с от 3 до 8 кольцевыми членами, в которых 1 или 2 кольцевых

члена являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, и C_{1-5} гетероарильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с 5 или 6 кольцевыми членами, в котором от 1 до 4 кольцевых членов являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, при условии, что не более одного из кольцевых членов представляет собой O или S;

R^3 выбран из водорода, галогена, циано и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, или R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден;

X^{12} выбран из связи и $CR^{12}R^{13}$, и

(a) R^6 выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^7 и R^8 вместе с атомами углерода и азота, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, содержащий 1 кольцевой гетероатом;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

или

(b) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден;

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

или

(c) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

n выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; и

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкоксизаместители независимо являются незамещенными или замещены 1-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

при условии, если X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой N, X^{12} представляет собой связь, n представляет собой 1, каждый из R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^{11}

представляет собой водород, R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют незамещенный пирролидин-2-ил, и R^{14} представляет собой метокси, тогда R^2 не может быть незамещенным пиридин-3-илом или незамещенным пиримидин-5-илом.

[0057] В дополнение к варианту осуществления (1) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(2) R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, которое является незамещенным или замещено от 1 до 4 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид, циано, амино и C_{1-4} алкила, который в каждом случае независимо является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0058] В дополнение к варианту осуществления (2) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, которое является незамещенным или замещено от 1 до 4 необязательными заместителями, независимо выбранными из:

(3) галогена, циано и C_{1-4} алкила, который в каждом случае независимо является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(4) галогена и C_{1-4} алкила, который в каждом случае независимо является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(5) C_{1-4} алкила, который в каждом случае независимо является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(6) C_{1-4} алкил, который в каждом случае является незамещенным; или

(7) метила;

[0059] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (7) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, которое является незамещенным или замещено от:

(8) 1 до 3 необязательными заместителями;

(9) 1 до 2 необязательными заместителями;

(10) 1 необязательным заместителем; или

(11) 0 необязательными заместителями.

[0060] В дополнение к варианту осуществления (1) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^1 и R^2 каждый независимо выбран из:

(12) водорода, галогена, циано, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)N(R^c)R^b$ и $-C(O)N(R^c)OR^b$;

(13) водорода, циано, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)N(R^c)R^b$ и $-C(O)N(R^c)OR^b$;

(14) водорода, циано, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$ и $-C(O)N(R^c)R^b$; или

(15) водорода, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$ и $-C(O)N(R^c)R^b$.

[0061] В дополнение к вариантам осуществления (12) - (15) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(16) R^a выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-5} гетероциклила и C_{1-5} гетероарила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^b выбран из водорода и из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-5} гетероциклила и C_{1-5} гетероарила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^c выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

где для R^a и R^b C_{3-5} гетероциклильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с от 4 до 7 кольцевыми членами, в которых 1 или 2 кольцевых члена являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, и C_{1-5} гетероарильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с 5 или 6 кольцевыми членами, в котором от 1 до 4 кольцевых членов являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, при условии, что не более одного из кольцевых членов представляет собой O или S.

[0062] В дополнение к варианту осуществления (16) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают соединения, в которых для R^a и R^b C_{3-5} гетероциклильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее:

(17) от 4 до 6 кольцевых членов.

[0063] В дополнение к вариантам осуществления (15) и (16) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых для R^a и R^b C_{3-5} гетероциклильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее:

(18) 1 или 2 кольцевых члена, которые являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N и O.

[0064] В дополнение к варианту осуществления (16) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых для R^a и R^b C_{3-5} гетероциклильный заместитель выбран из:

(19) азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила; или

(20) азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила, пиперидинила, тетрагидрофуран-3-ила,

тетрагидропиран-4-ила и морфолин-4-ила; или

[0065] В дополнение к вариантам осуществления (12) - (20) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых для R^a и R^b :

(21) C_{1-5} гетероарильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с 5 кольцевыми членами, в которых от 1 до 4 кольцевых членов являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, при условии, что не более одного из кольцевых членов представляет собой O или S.

[0066] В дополнение к варианту осуществления (21) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают соединения, в которых для R^a и R^b C_{1-5} гетероарильный заместитель выбран из:

(22) пирролила, фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, изотиазолила, тиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,3,4-триазолила, 1-окса-2,3-диазолила, 1-окса-2,4-диазолила, 1-окса-2,5-диазолила, 1-окса-3,4-диазолила, 1-тия-2,3-диазолила, 1-тия-2,4-диазолила, 1-тия-2,5-диазолила, 1-тия-3,4-диазолила и тетразолила;

(23) пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, изотиазолила и тиазолила; или

(24) имидазол-2-ила, оксазол-2-ила и тиазол-2-ила;

[0067] В дополнение к вариантам осуществления (12) - (20) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых для R^a и R^b C_{1-5} гетероарильный заместитель выбран из:

(25) пирролила, фуранила, тиенила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, изотиазолила, тиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,3,4-триазолила, 1-окса-2,3-диазолила, 1-окса-2,4-диазолила, 1-окса-2,5-диазолила, 1-окса-3,4-диазолила, 1-тия-2,3-диазолила, 1-тия-2,4-диазолила, 1-тия-2,5-диазолила, 1-тия-3,4-диазолила, тетразолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила и пиразинила.

[0068] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (25) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(26) X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой N.

[0069] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (25) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(27) X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 .

[0070] В дополнение к варианту осуществления (27) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^3 выбран из:

(28) водорода, галогена, циано и C_{1-3} алкила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(29) водорода, галогена, циано и метила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(30) водорода, галогена, циано и метила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из фтора;

(31) водорода, галогена, циано и метила;

(32) водорода, галогена и метила;

(33) водорода и галогена; или

(34) водорода.

[0071] В дополнение к варианту осуществления (1) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(35) X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой N.

[0072] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (35) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^1 выбран из:

(36) водорода, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$ и $-C(O)N(R^c)R^b$, где:

R^a выбран из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^b выбран из водорода и из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^c выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0073] В дополнение к варианту осуществления (36) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^1 выбран из:

(37) водорода, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$ и $-C(O)N(R^c)R^b$; или

(38) водорода, R^a , $-OR^b$ и $-C(O)N(R^c)R^b$.

[0074] В дополнение к вариантам осуществления (36) - (38) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых для R^1 :

(39) R^a выбран из C_{1-3} алкила и C_{3-5} циклоалкила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^b выбран из водорода и из C_{1-3} алкила и C_{3-5} циклоалкила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^c выбран из водорода и C_{1-3} алкила.

[0075] В дополнение к вариантам осуществления (36) - (38) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых для R^1 :

(40) R^a выбран из метила, этила, пропила, изопропила и циклопропила, каждый

незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^b выбран из водорода, метила, этила, пропила, изопропила и циклопропила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^c выбран из водорода и метила.

[0076] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (40) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^4 и R^5 каждый независимо выбран из:

(41) водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(42) водорода, галогена и C_{1-3} алкила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(43) водорода, галогена и метила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(44) водорода, галогена и метила; и

(45) водорода и метила.

[0077] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (40) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(46) R^4 представляет собой водород и R^5 представляет собой метил;

(47) R^4 и R^5 каждый представляет собой метил; или

(48) R^4 и R^5 каждый представляет собой водород.

[0078] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (40) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(49) R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден; или

(50) R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропилиден.

[0079] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (50) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(51) X^{12} представляет собой связь и

(а) R^6 выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^7 и R^8 вместе с атомами углерода и азота, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, содержащий 1 кольцевой гетероатом;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила; или

(b) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден;

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила; или

(c) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{11} выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила.

[0080] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (50) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(52) X^{12} представляет собой связь и

(b) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден;

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила; или

(c) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{11} выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила.

[0081] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (50) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(53) X^{12} представляет собой связь и

R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5}

циклоалкилиден;

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила.

[0082] В дополнение к варианту осуществления (53) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^6 и R^7 каждый независимо выбран из:

(54) водорода, галогена и C_{1-4} алкила, или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропилиден;

(55) водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

(56) водорода и C_{1-4} алкила;

(57) водорода и C_{1-3} алкила; или

(58) водорода и метила.

[0083] В дополнение к варианту осуществления (53) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(59) R^6 представляет собой метил и R^7 представляет собой водород;

(60) R^6 и R^7 каждый представляет собой метил;

(61) R^6 и R^7 каждый представляет собой водород; или

(62) R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропилиден.

[0084] В дополнение к вариантам осуществления (53) - (62) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^8 и R^9 , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который представляет собой:

(63) азетидинил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила;

(64) пирролидинил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; или

(65) пиперидинил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0085] В дополнение к вариантам осуществления (53) - (65) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых C_{3-5} гетероциклил, образованный R^8 и R^9 и атомом азота, к которому они оба присоединены, является:

(66) незамещенным или замещенным от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкила;

(67) незамещенным или замещенным от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и метила;

(68) незамещенным или замещенным от 1 до 3 необязательными заместителями,

независимо выбранными из галогена;

(69) незамещенным или замещенным от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из фтора; или

(70) незамещенным .

[0086] В дополнение к вариантам осуществления (53) - (70) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из:

(71) водорода, галогена и C_{1-3} алкила;

(72) водорода и C_{1-3} алкила;

(73) водорода и метила;

(74) метила; или

(75) водорода.

[0087] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (50) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(76) X^{12} представляет собой связь и

R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{11} выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила.

[0088] В дополнение к варианту осуществления (76) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^6 и R^7 каждый независимо выбран из:

(77) водорода и C_{1-4} алкила;

(78) водорода и C_{1-3} алкила; или

(79) водорода и метила.

[0089] В дополнение к вариантам осуществления (76) - (79) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(80) R^6 представляет собой метил и R^7 представляет собой водород;

(81) R^6 и R^7 каждый представляет собой метил; или

(82) R^6 и R^7 каждый представляет собой водород.

[0090] В дополнение к вариантам осуществления (76) - (82) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^8 выбран из:

(83) водорода и C_{1-3} алкила;

(84) водорода и метила;

(85) метила; или

(86) водорода.

[0091] В дополнение к вариантам осуществления (76) - (86) в предыдущих абзацах

соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклический, который представляет собой:

(87) азетидинил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила;

(88) пирролидинил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; или

(89) пиперидинил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0092] В дополнение к вариантам осуществления (76) - (89) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых C_{3-5} гетероциклический, образованный R^9 и R^{10} и атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, является:

(90) незамещенным или замещенным от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкила;

(91) незамещенным или замещенным от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и метила;

(92) незамещенным или замещенным от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(93) незамещенным или замещенным от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из фтора; или

(94) незамещенным.

[0093] В дополнение к вариантам осуществления (76) - (94) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^{11} выбран из:

(95) водорода, галогена и C_{1-3} алкила;

(96) водорода и метила;

(97) метила; или

(98) водорода.

[0094] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (50) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(99) X^{12} представляет собой $CR^{12}R^{13}$ и

(a) R^6 выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^7 и R^8 вместе с атомами углерода и азота, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклический, содержащий 1 кольцевой гетероатом;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

или

(b) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден;

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила; или

(с) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила.

[0095] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (50) выше соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(100) X^{12} представляет собой $CR^{12}R^{13}$ и

R^6 выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^7 и R^8 вместе с атомами углерода и азота, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, содержащий 1 кольцевой гетероатом;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила.

[0096] В дополнение к варианту осуществления (100) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^6 выбран из:

(101) водорода, галогена и C_{1-3} алкила;

(102) водорода, галогена и метила;

(103) водорода и метила; или

(104) водорода.

[0097] В дополнение к вариантам осуществления (100) - (104) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых R^7 и R^8 вместе с атомом углерода и азота, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероциклил, который представляет собой:

(105) азетидинил;

(106) азетидин-2-ил;

(107) пирролидинил;

(108) пирролидин-3-ил;

(109) пиперидинил; или

(110) пиперидин-4-ил.

[0098] В дополнение к вариантам осуществления (100) - (110) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(111) R^9 выбран из водорода и C_{1-3} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-3} алкила;

(112) R^9 выбран из водорода и метила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-3} алкила;

или

(113) R^9 выбран из водорода и метила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена, метила и этила.

[0099] В дополнение к вариантам осуществления (100) - (113) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(114) R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода, галогена и метила;

(115) R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода, фтора и метила;

(116) R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода и метила;

(117) R^{10} представляет собой метил и R^{11} водород;

(118) R^{10} и R^{11} каждый представляет собой метил; или

(119) R^{10} и R^{11} каждый представляет собой водород.

[0100] В дополнение к вариантам осуществления (100) - (119) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(120) R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, фтора, метила и этила;

(121) R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, фтора, метила и этила;

(122) R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода и метила;

(123) R^{12} представляет собой метил и R^{13} представляет собой водород;

(124) R^{12} и R^{13} каждый представляет собой метил; или

(125) R^{12} и R^{13} каждый представляет собой водород.

[0101] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (125) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых каждый R^{14} независимо выбран из:

(126) галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где каждые C_{1-3} алкильные и C_{1-3} алкоксизаместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(127) галогена, метила и метокси, где каждые метильные и метоксизаместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(128) фтора, метила и метокси, где каждые метильные и метоксизаместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из фтора;

(129) фтора, метила и метокси, где метильные и метоксизаместители являются незамещенными; или

(130) фтора.

[0102] В дополнение к вариантам осуществления (126) - (130) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых n выбран из:

(131) 0, 1, 2 и 3;

(132) 0, 1 и 2; или

(133) 0 и 1.

[0103] В дополнение к вариантам осуществления (126) - (133) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(134) n представляет собой 1.

[0104] В дополнение к вариантам осуществления (1) - (125) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают соединения, в которых:

(135) n представляет собой 0.

[0105] Соединения формулы 1 включают варианты осуществления (1)-(135), описанные в предыдущих абзацах, и соединения, конкретно названные в примерах, могут существовать в виде солей, комплексов, сольватов, гидратов и жидких кристаллов. Аналогично, соединения формулы 1, которые являются солями, могут существовать в виде комплексов, сольватов, гидратов и жидких кристаллов.

[0106] Соединения формулы 1 могут образовывать фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты. Эти соли включают соли присоединения кислоты (включая дикислоты) и основные соли. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, йодоводородная кислота, фтористоводородная кислота и фосфористые кислоты, а также нетоксичные соли, полученные из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. п. Такие соли включают соли, а именно ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат, карбонат, бисульфат, сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинафоат.

[0107] Фармацевтически приемлемые основные соли включают соли, полученные из оснований, включая катионы металлов, такие как катионы щелочных или щелочноземельных металлов, а также амины. Примеры подходящих катионов металлов включают натрий, калий, магний, кальций, цинк и алюминий. Примеры подходящих аминов включают аргинин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтиламин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, глицин, лизин, N-метилглюкамин, оламин, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол и прокаин. Обсуждение применимых кислотных и основных солей см. в S. M. Berge et al., J. Pharm.

Sci. (1977) 66:1-19; см. также Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2002).

[0108] Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены различными способами. Например, соединение формулы 1 могут подвергать реакции с соответствующей кислотой или основанием с получением желаемой соли. Альтернативно, прекурсор соединения формулы 1 могут подвергать реакции с кислотой или основанием для удаления кислото- или основно-лабильной защитной группы или для открытия лактонной или лактамной группы прекурсора. Кроме того, соль соединения формулы 1 может быть превращена в другую соль (или в свободную форму) путем обработки соответствующей кислотой или основанием или путем введения в контакт с ионообменной смолой. После реакции соль может быть выделена посредством фильтрации, если она выпадает в осадок из раствора, или посредством выпаривания для восстановления соли. Степень ионизации соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

[0109] Соединения формулы 1 могут существовать в континууме твердых состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Термин «аморфный» относится к состоянию, при котором материал не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Обычно такие материалы не дают отличительных рентгеновских дифрактограмм и, хотя они проявляют свойства твердого вещества, более формально они описаны как жидкость. При нагревании происходит изменение свойств твердого вещества на свойства жидкого, что характеризуется изменением состояния, обычно второго порядка («стеклование»). Термин «кристаллический» относится к твердой фазе, в которой материал имеет упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает отличительную рентгеновскую дифрактограмму с определенными пиками. Такие материалы при достаточном нагревании также будут проявлять свойства жидкости, но при переходе от твердого к жидкому состоянию характерно изменение фазы, обычно первого порядка («точка плавления»).

[0110] Соединения формулы 1 также могут существовать в несольватированных и сольватированных формах. Термин «сольват» описывает молекулярный комплекс, включающий соединение и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя (например, этанола). Термин «гидрат» представляет собой сольват, в котором растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты включают сольваты, в которых растворитель может быть замещен изотопом (например, D₂O, ацетон-d₆, ДМСО-d₆).

[0111] В настоящее время принята система классификации сольватов и гидратов органических соединений, которая проводит различие между изолированным участком, каналом и координированными ионами металлов сольватами и гидратами. См., например, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1995). Сольваты и гидраты изолированных центров представляют собой те, в которых молекулы

растворителя (например, воды) изолированы от прямого контакта друг с другом посредством промежуточных молекул органического соединения. В канальных сольватах молекулы растворителя находятся в решетчатых каналах, где они находятся рядом с другими молекулами растворителя. В координированных ионами металлов сольватах молекулы растворителя связаны с ионом металла.

[0112] Когда растворитель или вода тесно связаны, комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию, независимую от влажности. Тем не менее, если растворитель или вода слабо связаны, как в канальных сольватах и в гигроскопических соединениях, содержание воды или растворителя будет зависеть от влажности и условий высушивания. В таких случаях, как правило, наблюдается нестехиометрия.

[0113] Соединения формулы 1 также могут существовать в виде многокомпонентных комплексов (отличных от солей и сольватов), в которых соединение (лекарственное средство) и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Комплексы данного типа включают клатраты (комплексы включения лекарственное средство-хозяин) и сокристаллы. Последние обычно определяются как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных компонентов, которые связаны друг с другом посредством нековалентных взаимодействий, но также могут представлять собой комплекс нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены кристаллизацией из расплава, перекристаллизацией из растворителей или физическим измельчением компонентов вместе. См., например, O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Общий обзор многокомпонентных комплексов см. в J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8):1269-88.

[0114] При воздействии подходящих условий соединения формулы 1 могут существовать в мезоморфном состоянии (мезофаза или жидкий кристалл). Мезоморфное состояние находится между истинным кристаллическим состоянием и истинным жидким состоянием (или расплав, или раствор). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры, описан как «термотропный», а мезоморфизм, возникающий в результате добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, описан как «лиотропный». Соединения, которые обладают потенциалом образовывать лиотропные мезофазы, описаны как «амфифильные» и включают молекулы, которые обладают полярным ионным фрагментом (например, $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) или полярным неионным фрагментом (таким как $-\text{N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). См., например, N. H. Hartshorne and A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4th ed, 1970).

[0115] Каждое соединение формулы 1 может существовать в виде полиморфов, стереоизомеров, таутомеров или их некоторой комбинации, может быть мечено изотопами, может быть получено путем введения пролекарства или образовывать метаболит после введения.

[0116] «Пролекарства» относятся к соединениям, обладающим слабой фармакологической активностью или не обладающие вообще, которые могут при

метаболизации *in vivo* превращаться в соединения, обладающие желаемой фармакологической активностью. Пролекарства могут быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в фармакологически активных соединениях, на «про-фрагменты», как описано, например, в Н. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985). Примеры пролекарств включают сложноэфирные, эфирные или амидные производные соединений формулы 1, содержащие карбоновую кислоту, гидроксильные или аминифункциональные группы, соответственно. Дальнейшие обсуждения пролекарств см., например, в Т. Higuchi and V. Stella «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», *ACS Symposium Series* 14 (1975) и E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

[0117] «Метаболиты» относятся к соединениям, образующимся *in vivo* при введении фармакологически активных соединений. Примеры включают производные гидроксиметила, гидроксильные, вторичных аминогрупп, первичных аминогрупп, фенола и производные карбоновой кислоты соединений формулы 1, содержащих метильную, алкокси-, третичную амин-, вторичную амин-, фенильную и амидную группы, соответственно.

[0118] Соединения формулы 1 могут существовать в виде стереоизомеров, которые образуются в результате присутствия одного или более стереогенных центров, одной или более двойных связей или обоих. Сtereoизомеры могут быть чистыми, по существу чистыми или смесями. Такие стереоизомеры могут также образовываться из кислотно-аддитивных или основных солей, в которых противоион является оптически активным, например, если противоион представляет собой D-лактат или L-лизин.

[0119] Соединения формулы 1 могут существовать в виде таутомеров, которые являются изомерами, образующимися в результате таутомеризации. Таутомерная изомерия включает, например, таутомерию имин-енамина, кето-енола, оксим-нитрозо и амид-имидной кислоты.

[0120] Соединения формулы 1 могут проявлять более одного типа изомерии.

[0121] Геометрические (*цис/транс*) изомеры могут быть разделены обычными методами, такими как хроматография и фракционная кристаллизация.

[0122] Обычные методы получения или выделения соединения, имеющего конкретную стереохимическую конфигурацию, включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого прекурсора или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Альтернативно, рацемат (или рацемический прекурсор) может взаимодействовать с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или, в случае, если соединение формулы 1 содержит кислотный или основной фрагмент, кислоту или основание, например, винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена с помощью хроматографии, фракционной кристаллизации и т. п., а соответствующий диастереоизомер превращен в соединение с необходимой стереохимической конфигурацией. Дальнейшее обсуждение

методов разделения стереоизомеров см. в E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

[0123] Соединения формулы 1 могут иметь изотопные вариации, в которых по меньшей мере один атом заменен атомом с тем же атомным числом, но с атомной массой, отличной от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Изотопы, подходящие для включения в соединения формулы 1, включают, например, изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H ; изотопы углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C ; изотопы азота, такие как ^{13}N и ^{15}N ; изотопы кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O ; изотопы серы, такие как ^{35}S ; изотопы фтора, такие как ^{18}F ; изотопы хлора, такие как ^{36}Cl , и изотопы йода, такие как ^{123}I и ^{125}I . Применение изотопных вариантов (например, дейтерия, ^2H) может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение требуемой дозировки. Кроме того, некоторые изотопные вариации раскрытых соединений могут включать радиоактивный изотоп (например, тритий, ^3H или ^{14}C), который может быть использован в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Замещение позитрон-излучающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применимо в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости субстратных рецепторов. Меченные изотопом соединения могут быть получены способами, аналогичными тем, которые описаны в другом месте в данном документе, с использованием подходящего меченного изотопом реагента вместо не меченого реагента.

[0124] Соединения формулы 1 могут быть получены с использованием методик, описанных ниже. Некоторые схемы и примеры могут опускать подробное описание общих реакций, включая окисление, восстановление и т. п., методы разделения (экстракция, выпаривание, осаждение, хроматография, фильтрация, растирание, кристаллизация и т. п.) и аналитические процедуры, которые известны специалистам в области органической химии. Подробное описание таких реакций и методов можно найти в нескольких научных трудах, включая Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999), и в многотомных сериях под редакцией Michael B. Smith and others, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 et seq.). Исходные материалы и реагенты могут быть получены из коммерческих источников или могут быть получены с использованием методов, описанных в литературе. В некоторых схемах реакций могут отсутствовать незначительные продукты, образующиеся в результате химических превращений (например, спирт при гидролизе сложного эфира, CO_2 при декарбоксилировании двухосновной кислоты, и т. п.). Кроме того, в некоторых случаях промежуточные продукты реакции могут быть использованы на последующих стадиях без выделения или очистки (т. е., *in situ*).

[0125] В некоторых схемах реакций и примерах, приведенных ниже, определенные соединения могут быть получены с использованием защитных групп, которые предотвращают нежелательную химическую реакцию в реакционноспособных центрах.

Защитные группы также могут быть использованы для повышения растворимости или другого изменения физических свойств соединения. Обсуждение стратегий защитных групп, описание материалов и способов установки и удаления защитных групп и подборку используемых защитных групп для общих функциональных групп, включая амины, карбоновые кислоты, спирты, кетоны, альдегиды и т. п., см. в T. W. Greene and P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) и P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

[0126] Как правило, химические трансформации, описанные в спецификации, могут проводиться с использованием по существу стехиометрических количеств реагентов, хотя для некоторых реакций может быть полезно использование избытка одного или более реагентов. Кроме того, многие из реакций, описанных в спецификации, могут проводиться при комнатной температуре (к. т.) и давлении окружающей среды, но в зависимости от кинетики реакции, выходов и т. п. некоторые реакции могут протекать при повышенных давлениях или проводиться при более высоких температурах (например, условия нагревания с обратным холодильником) или более низких температурах (например, от -78°C до 0°C). Любая ссылка в раскрытии и формуле изобретения на стехиометрический диапазон, температурный диапазон, диапазон pH и т. п., даже если специально используется слово «диапазон», также включает указанные конечные точки.

[0127] Во многих химических трансформациях могут также использоваться один или более совместимых растворителей, которые могут оказывать влияние на скорость реакции и выход. В зависимости от природы реагентов один или более растворителей могут представлять собой полярные протонные растворители (включая воду), полярные апротонные растворители, неполярные растворители или некоторые комбинации. Типичные растворители включают насыщенные алифатические углеводороды (например, *n*-пентан, *n*-гексан, *n*-гептан, *n*-октан, циклогексан, метилциклогексан); ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилолы); галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод); алифатические спирты (например, метанол, этанол, пропан-1-ол, пропан-2-ол, бутан-1-ол, 2-метилпропан-1-ол, бутан-2-ол, 2-метилпропан-2-ол, пентан-1-ол, 3-метилбутан-1-ол, гексан-1-ол, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, 2-бутоксиэтанол, 2-(2-метоксиэтокси)этанол, 2-(2-этоксиэтокси)этанол, 2-(2-бутоксиэтокси)этанол); простые эфиры (например, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, дибутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан, 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этан, 1-этокси-2-(2-этоксиэтокси)этан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан); кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон); сложные эфиры (метилацетат, этилацетат); азотсодержащие растворители (например, формамид, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, N-метилпирролидон, пиридин, хиолин, нитробензол); серосодержащие растворители (например, дисульфид углерода, диметилсульфоксид, тетрагидротиофен-1,1-диоксид); и фосфорсодержащие растворители (например, гексаметилфосфорный триамид).

[0128] В приведенных ниже схемах идентификаторы заместителей (n , R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , X^2 , X^3 и X^{12}) определены выше для формулы 1. Тем не менее, как

упоминалось ранее, некоторые из исходных материалов и промежуточных соединений могут включать защитные группы, которые удаляются до получения конечного продукта. В таких случаях идентификатор заместителя относится к фрагментам, определенным в формуле 1, и к таким фрагментам с соответствующими защитными группами. Например, исходный материал или промежуточное соединение в схемах может включать заместитель R^2 , имеющий потенциально реакционноспособный амин. В таких случаях R^2 будет включать фрагмент с или без, например, группы Boc или Cbz, присоединенной к амину.

[0129] На схемах A и B представлены общие способы получения соединений формулы 1. В соответствии со схемой A гетероарилгалогенид (A1, $Y=Cl, Br, I$) приводят в реакцию с первичным амином (A2) в присутствии ненуклеофильного основания (например, DIPEA, Et_3N , CsF, K_2CO_3 и т. п.) и полярного апротонного растворителя (например, диоксана, ДМСО, DMF, THF и т. п.). Реакция S_NAr может быть проведена при комнатной температуре или выше (например, 25-130°C) с получением соединения формулы 1 прямо или опосредованно, например, после удаления защитных групп, дополнительного исследования функциональных групп и т. п.

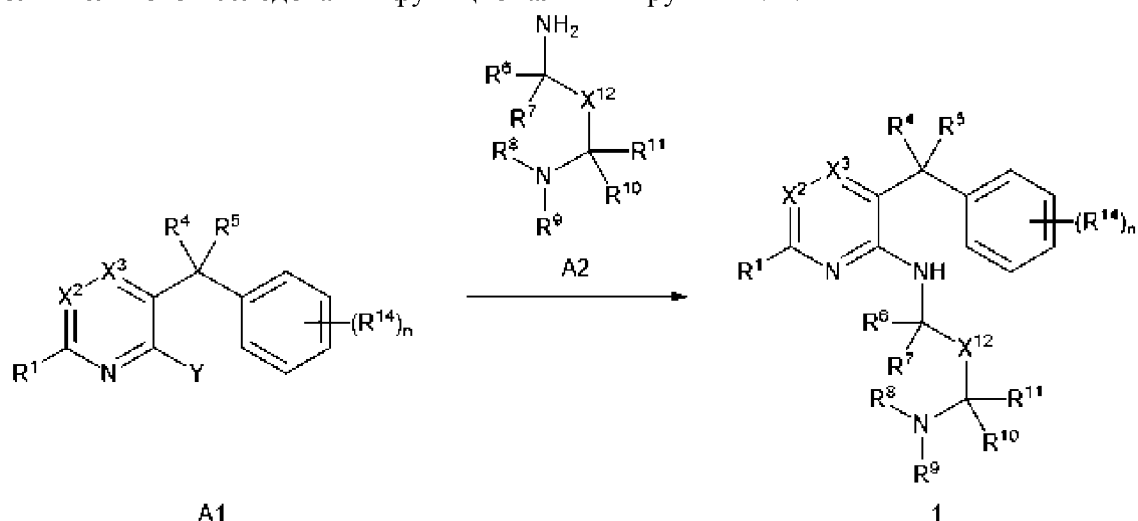


Схема A

[0130] На схеме B показан общий способ получения соединений формулы 1, если R^4 представляет собой метил и R^5 представляет собой водород (формула 1A) или если R^4 и R^5 каждый представляет собой водород (формула 1B). В соответствии со схемой B, гетероароматический дигалогенид (B1, $Y=Cl, Br, I$) приводят в реакцию с первичным амином (A2) в присутствии ненуклеофильного основания (например, DIPEA, Et_3N , CsF, K_2CO_3 и т. п.) и полярного апротонного растворителя (например, диоксана, ДМСО, DMF, THF и т. п.) с получением гетероароматического амина (B2). Амин (B2) приводят в реакцию с 2-(триметилсилил)винилбороновой кислотой или сложным эфиром (B3, в котором, например, каждый R^{15} представляет собой H или C_{1-4} алкил) в присутствии палладиевого катализатора (например, RuPhos Pd G3, $Pd(dppf)Cl_2$, $PdCl_2(dtbpf)$ и т. п.), основания (например, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KF, Et_3N и т. п.) и одного или более полярных растворителей (например, диоксана, DMF, воды и т. п.). Реакцию кросс-сочетания,

катализируемую палладием, проводят при повышенной температуре (например, 75-110°C) и получают промежуточное соединение этен-1,1-диилдиарила (B4). Этенный фрагмент впоследствии восстанавливают (например, каталитическим гидрированием) с получением соединения формулы 1A. Альтернативно, амин (B2) может быть приведен в реакцию с бензилбороновой кислотой или сложным эфиром (B5) в присутствии палладиевого катализатора, основания и одного или более полярных растворителей с получением соединения формулы 1B.

[0131] Способы, изображенные на схемах, можно варьировать по желанию. Например, защитные группы могут быть добавлены или удалены, а продукты могут быть дополнительно проработаны, например, путем алкилирования, ацилирования, гидролиза, окисления, восстановления, амидирования, сульфонирования, алкинирования и т. п. для получения желаемого конечного продукта. Кроме того, любой промежуточный или конечный продукт, который содержит смесь стереоизомеров, может быть необязательно очищен методом хиральной колоночной хроматографии (например, сверхкритической жидкостной хроматографии) или методом дериватизации с оптически чистыми реагентами, как описано выше, с получением желаемого стереоизомера.

[0132] Соединения формулы 1, которые включают соединения, названные выше, и их фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты, должны быть оценены по их биофармацевтическим свойствам, таким как растворимость и стабильность раствора при pH, проницаемость и т. п., чтобы выбрать подходящую лекарственную форму и путь введения. Соединения, которые предназначены для фармацевтического применения, могут вводиться в виде кристаллических или аморфных продуктов и могут быть получены, например, в виде твердых прессованных масс, порошков или пленок такими способами, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, сушка распылением, сушка испарением, микроволновая сушка или радиочастотная сушка.

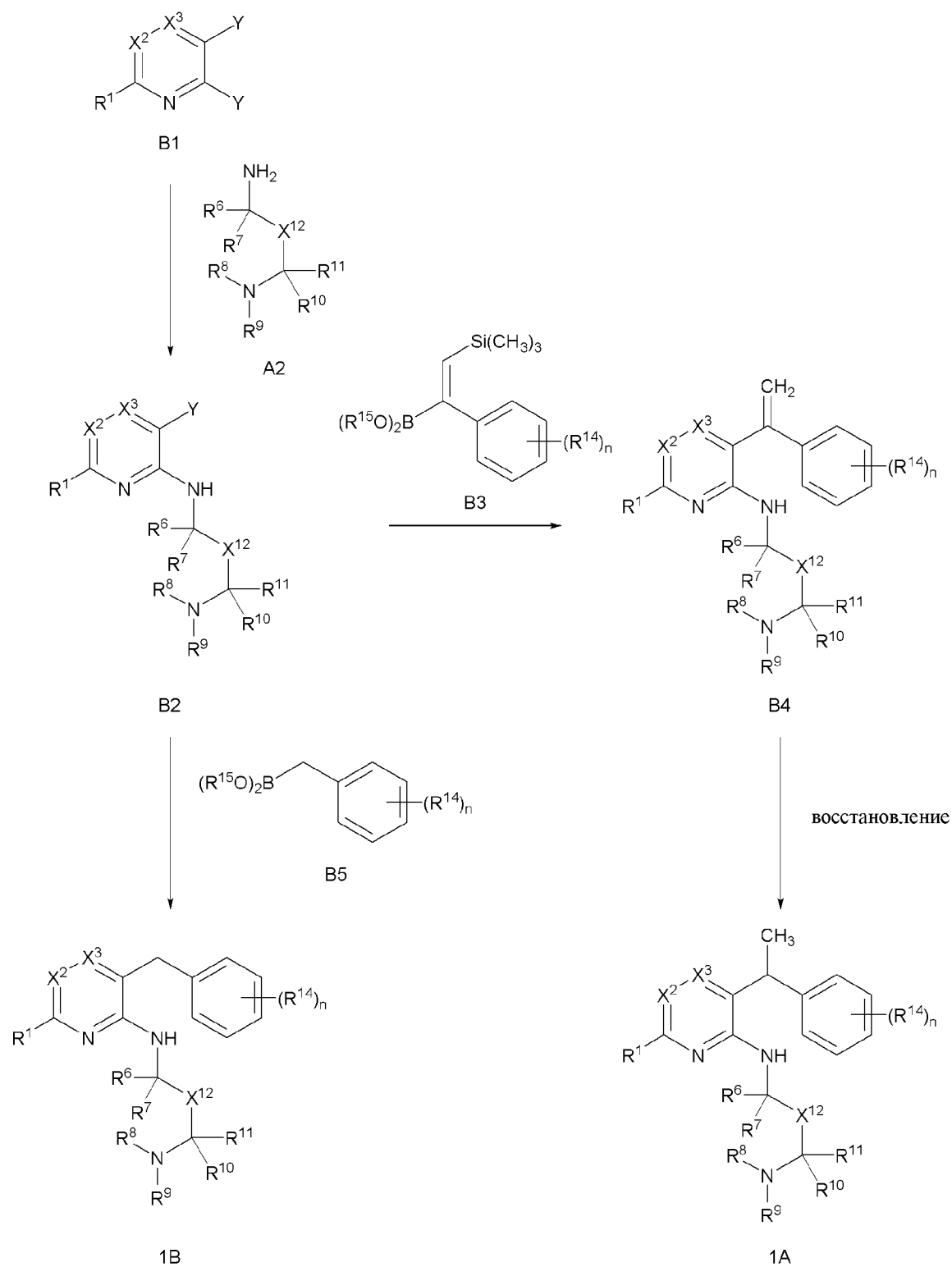


Схема В

[0133] Соединения формулы 1 можно вводить отдельно или в комбинации друг с другом или с одним или более фармакологически активными соединениями, которые отличаются от соединений формулы 1. Как правило, одно или несколько из таких соединений вводят в виде фармацевтической композиции (состава) в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Выбор

наполнителей зависит, среди прочего, от способа введения, влияния наполнителя на растворимость и стабильность, а также от природы лекарственной формы. Применимые фармацевтические композиции и способы их получения можно найти, например, в A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000).

[0134] Соединения формулы 1 можно вводить перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, и в этом случае соединение попадает в кровоток через желудочно-кишечный тракт. Альтернативно или дополнительно, пероральное введение может включать введение через слизистую оболочку (например, буккальное, подъязычное, надъязычное введение), в этом случае соединение попадает в кровоток через слизистую оболочку полости рта.

[0135] Композиции, подходящие для перорального введения, включают твердые, полутвердые и жидкие системы, такие как таблетки; мягкие или твердые капсулы, содержащие мульти- или наночастицы, жидкости или порошки; пастилки, которые могут быть заполнены жидкостью; жевательные таблетки; гели; быстро диспергируемые лекарственные формы; пленки; вагинальные капсулы; спреи; и буккальные или мукоадгезивные пластыри. Жидкие составы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие составы могут использоваться в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах (изготовленных, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и обычно включают носитель (например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло) и один или более эмульгирующих агентов, суспендирующих агентов или оба. Жидкие составы также могут быть получены путем восстановления твердого вещества (например, из саше).

[0136] Соединения формулы 1 также можно использовать в быстрорастворимых, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как те, которые описаны в Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents (2001) 11(6):981-986.

[0137] Для таблетированных лекарственных форм в зависимости от дозы активный фармацевтический ингредиент (АФИ) может составлять от приблизительно 1 до приблизительно 80% масс. лекарственной формы или, более типично, от приблизительно 5 до приблизительно 60% масс. лекарственной формы. В дополнение к АФИ таблетки могут включать один или более разрыхлителей, связующих веществ, разбавителей, поверхностно-активных веществ, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ, антиоксидантов, красителей, ароматизаторов, консервантов и веществ, корректирующих вкус. Примеры разрыхлителей включают натрия крахмалгликолят, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, C₁₋₆ алкилзамещенную гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и альгинат натрия. Обычно разрыхлитель будет составлять от приблизительно 1 до приблизительно 25% масс. или от приблизительно 5 до приблизительно 20% масс. лекарственной формы.

[0138] Связующие вещества обычно используют для придания связующих качеств составу таблетки. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, натуральные и синтетические смолы, поливинилпирролидон, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки могут также содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводный), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и двузамещенный кальция фосфат дигидрат.

[0139] Таблетки могут также включать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, а также вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния и тальк. В случае присутствия поверхностно-активные вещества могут составлять от приблизительно 0,2 до приблизительно 5% масс. таблетки, а вещества, способствующие скольжению, могут составлять от приблизительно 0,2 до приблизительно 1% масс. таблетки.

[0140] Таблетки могут также содержать смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества могут составлять от приблизительно 0,25% масс. до приблизительно 10% масс. или от приблизительно 0,5% масс. до приблизительно 3% масс. таблетки.

[0141] Смеси таблеток могут быть спрессованы напрямую или путем вальцевания с образованием таблеток. Смеси таблеток или части смесей, альтернативно, могут быть гранулированы методом влажной, сухой грануляции или грануляции из расплава, отверждены из расплава или экструдированы перед таблетированием. Если желательно, перед смешиванием один или более компонентов могут быть подвергнуты подгонке по размеру путем просеивания или измельчения или обоими методами. Готовая лекарственная форма может содержать один или более слоев и может иметь покрытие, не иметь покрытия или быть инкапсулированной. Иллюстративные таблетки могут содержать до приблизительно 80% масс. АФИ, от приблизительно 10% масс. до приблизительно 90% масс. связующего вещества, от приблизительно 0% масс. до приблизительно 85% масс. разбавителя, от приблизительно 2% масс. до приблизительно 10% масс. разрыхлителя и от приблизительно 0,25 до приблизительно 10% масс. смазывающего вещества. Обсуждение смешивания, грануляции, измельчения, просеивания, таблетирования, нанесения покрытия, а также описание альтернативных способов приготовления лекарственных продуктов см. в A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2d ed., 1990); и D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997).

[0142] Используемые пероральные пленки для применения человеком или в ветеринарии представляют собой гибкие водорастворимые или набухающие в воде тонкопленочные лекарственные формы, которые могут быть быстрорастворимыми или

мукоадгезивными. В дополнение к АФИ типичная пленка включает один или более пленкообразующих полимеров, связующих веществ, растворителей, увлажнителей, пластификаторов, стабилизаторов или эмульгаторов, модификаторов вязкости и растворителей. Другие пленочные ингредиенты могут включать антиоксиданты, красители, ароматизаторы и усилители вкуса, консерванты, вещества, стимулирующие выделение слюны, охлаждающие вещества, сорастворители (в том числе масла), смягчающие вещества, наполнители, противовспенивающие вещества, поверхностно-активные вещества и вещества, корректирующих вкус. Некоторые компоненты состава могут выполнять более одной функции.

[0143] Помимо требований к дозированию, количество АФИ в пленке может зависеть от ее растворимости. В случае растворимости в воде АФИ обычно составляет от около 1 до около 80% масс. нерастворяющихся компонентов (растворенных веществ) в пленке или от около 20 до около 50% масс. растворенных веществ в пленке. Менее растворимый АФИ может составлять большую долю композиции, обычно до около 88% масс. нерастворяющихся компонентов в пленке.

[0144] Пленкообразующий полимер может быть выбран из природных полисахаридов, белков или синтетических гидроколлоидов и обычно составляет от около 0,01 до около 99% масс. или от около 30 до около 80% масс. пленки.

[0145] Пленочные лекарственные формы обычно готовят методом сушки испарением тонких водных пленок, нанесенных на отслаиваемую подложку или бумагу, который можно проводить в сушильной печи или туннеле (например, в комбинированном устройстве для сушки покрытия), в оборудовании для лиофилизации или в вакуумной печи.

[0146] Применимые твердые составы для перорального введения могут включать составы с немедленным высвобождением и составы с модифицированным высвобождением. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение. Общее описание подходящих составов с модифицированным высвобождением см. в патенте США № 6,106,864. Подробнее о других применяемых технологиях высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические частицы и частицы с покрытием см. в Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2):1-14.

[0147] Соединения формулы 1 также можно вводить непосредственно в кровоток, мышцу или внутренний орган субъекта. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, внутрочерепное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые инъекторы, включая инъекторы с микроиглами, безыгольные инъекторы и инфузионные устройства.

[0148] Парентеральные составы, как правило, представляют собой водные растворы, которые могут содержать наполнители, такие как соли, углеводы и буферные агенты (например, pH от около 3 до около 9). Однако для некоторых применений соединения формулы 1 могут быть более подходящим образом приготовлены в виде стерильного неводного раствора или в виде высушенной формы для использования в сочетании с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода. Приготовление парентеральных составов в стерильных условиях (например, методом лиофилизации) может быть легко осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методов.

[0149] Растворимость соединений, которые используются при приготовлении парентеральных растворов, может быть повышена с помощью соответствующих методик приготовления составов, таких как включение агентов, повышающих растворимость. Составы для парентерального введения могут быть составлены для немедленного или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение. Таким образом, соединения формулы 1 могут быть составлены в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких составов включают покрытые лекарственным средством стенты и полутвердые лекарственные формы и суспензии, содержащие загруженные лекарственным средством микросферы сополимеров молочной и гликолевой кислот (PGLA).

[0150] Соединения формулы 1 также можно применять местно, вводить внутрикжно или трансдермально в кожу или слизистую оболочку. Типичные составы для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, губки, волокна, бандаж и микроэмульсии. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители могут включать спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Составы для местного применения могут также включать усилители проникновения. См., например, Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10):955-958 (1999).

[0151] Другие способы местного введения включают доставку путем электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и инъекцию при помощи микроигл или безыгольную инъекцию (например, PowderjectTM и BiojectTM). Составы для местного введения могут быть составлены для немедленного или модифицированного высвобождения, как описано в данном документе выше.

[0152] Соединения формулы 1 также можно вводить интраназально или ингаляцией, обычно в форме сухого порошка, аэрозольного спрея или назальных капель. Ингалятор можно использовать для введения сухого порошка, который содержит только АФИ, порошковую смесь АФИ и разбавителя, такого как лактоза, или частицу

смешанного компонента, которая включает АФИ и фосфолипид, такой как фосфатидилхолин. Для интраназального применения порошок может включать биоадгезивный агент, например, хитозан или циклодекстрин. Контейнер под давлением, насос, распылитель, атомайзер или небулайзер могут быть использованы для создания аэрозольного спрея из раствора или суспензии, содержащей АФИ, один или более агентов для диспергирования, солюбилизации или пролонгирования высвобождения АФИ (например, EtOH с водой или без воды), один или более растворителей (например, 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан), которые служат в качестве пропеллента, и необязательное поверхностно-активное вещество, такое как сорбитана триолеат, олеиновая кислота или олиголактиновая кислота. Атомайзер, использующий электрогидродинамику, может быть использован для получения мелкодисперсного тумана.

[0153] Перед использованием в сухом порошкообразном или суспензионном составе лекарственный продукт обычно измельчают до размера частиц, подходящего для доставки путем ингаляции (обычно 90% частиц в расчете на объем с наибольшим размером менее 5 микрон). Это может быть достигнуто любым подходящим способом уменьшения размера, таким как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, обработка сверхкритической жидкостью, гомогенизация под высоким давлением или сушка распылением.

[0154] Капсулы, блистеры и картриджи (изготовленные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали порошковую смесь активного соединения, подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал, а также модификатор активности, такой как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или моногидратированной. Другие подходящие наполнители включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

[0155] Подходящий состав раствора для использования в атомайзере с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана может содержать от около 1 мкг до около 20 мг АФИ при каждом дозировании, а объем дозирования может варьироваться от около 1 мкл до около 100 мкл. Типичная композиция может содержать одно или более соединений формулы 1, пропиленгликоль, стерильную воду, EtOH и NaCl. Альтернативные растворители, которые можно использовать вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

[0156] Составы для ингаляционного введения, интраназального введения или обоих могут быть составлены для немедленного или модифицированного высвобождения с использованием, например, PGLA. Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к составам, предназначенным для ингаляционного/интраназального введения.

[0157] В случае ингаляторов сухого порошка и аэрозолей единица дозирования определяется с помощью клапана, который доставляет отмеренное количество. Единицы обычно сконструированы для введения отмеренной дозы или «впрыскивания», содержащего от около 10 мкг до около 1000 мкг АФИ. Общая суточная доза обычно составляет от около 100 мкг до около 10 мг, которую можно вводить в виде одной дозы или, чаще, в виде разделенных доз в течение дня.

[0158] Активные соединения можно вводить ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло какао является традиционной основой для суппозитория, но при необходимости могут использоваться различные альтернативные варианты. Составы для ректального или вагинального введения могут быть составлены для немедленного или модифицированного высвобождения, как описано в данном документе выше.

[0159] Соединения формулы 1 также можно вводить непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом стерильном физиологическом растворе с регулируемым pH. Другие составы, подходящие для глазного и ушного введения, включают мази, гели, биоразлагаемые имплантаты (например, абсорбируемые гелевые губки, коллаген), небiorазлагаемые имплантаты (например, силикон), капсулы-имплантаты, линзы и системы в виде частиц или везикул, такие как ниосомы или липосомы. Состав может включать один или более полимеров и консервант, такой как хлорид бензалкония. Типичные полимеры включают сшитую полиакриловую кислоту, поливиниловый спирт, гиалуроновую кислоту, целлюлозные полимеры (например, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу) и гетерополисахаридные полимеры (например, желатин). Такие составы также могут быть доставлены путем ионтофореза. Составы для глазного или ушного введения могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения, как описано в данном документе выше.

[0160] Для улучшения их растворимости, скорости растворения, коррекции вкуса, биодоступности или стабильности соединения формулы 1 могут быть скомбинированы с растворимыми макромолекулярными веществами, включая циклодекстрин и его производные и полиэтиленгликольсодержащие полимеры. Например, комплексы АФИ-циклодекстрин, как правило, применимы для большинства лекарственных форм и путей введения. Можно использовать как комплексы включения, так и невключения. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с АФИ циклодекстрин можно использовать в качестве вспомогательной добавки, то есть в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины обычно используются для этих целей. См., например, WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148.

[0161] Как отмечено выше, одно или более соединений формулы 1, включая соединения, конкретно названные выше, и их фармацевтически активные комплексы, соли, сольваты и гидраты, можно комбинировать друг с другом или с одним или более другими фармацевтически активными соединениями для лечения различных заболеваний,

состояний и расстройств. В таких случаях активные соединения могут быть скомбинированы в одной лекарственной форме, как описано выше, или могут поставляться в форме набора, который подходит для совместного введения композиций. Набор включает (1) две или более различных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы 1; и (2) устройство для раздельного хранения двух фармацевтических композиций, такое как разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является известная блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток или капсул. Набор подходит для введения различных типов лекарственных форм (например, пероральных и парентеральных) или для введения различных фармацевтических композиций с раздельными интервалами дозирования, или для титрования различных фармацевтических композиций относительно друг друга. Для облегчения соблюдения пациентом режима лечения набор, как правило, содержит инструкции по введению и может быть снабжен памяткой.

[0162] Для введения человеку общая суточная доза заявленных и описанных соединений обычно находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 3000 мг в зависимости от пути введения. Например, при пероральном введении требуется общая суточная доза от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг, а при внутривенной дозе может требоваться только общая суточная доза от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 300 мг. Общая суточная доза может быть введена в виде разовой или разделенной дозы и, по усмотрению врача может выходить за пределы типичных диапазонов, приведенных выше. Хотя эти дозы основаны на среднестатистическом человеке, имеющем массу тела от около 60 кг до около 70 кг, врач сможет определить подходящую дозу для пациента (например, младенца), масса которого выходит за пределы данного диапазона массы тела.

[0163] Как отмечено выше, соединения формулы 1 могут быть использованы для лечения заболеваний, расстройств и состояний, при которых показана активация SSTR4. Такие заболевания, расстройства и состояния в целом относятся к любому нездоровому или аномальному состоянию субъекта, для которого активация SSTR4 обеспечивает терапевтический эффект. В частности, соединения формулы 1 могут быть использованы для лечения заболеваний, расстройств или состояний ЦНС, включая болезнь Альцгеймера и другие формы деменции (т. е., серьезное или легкое нейрокогнитивное расстройство), связанные с одним или более медицинскими состояниями, включая лобно-височную лобарную дегенерацию, болезнь телец Леви, сосудистые заболевания, травматические повреждения мозга, употребление психоактивных веществ или лекарств, ВИЧ-инфекцию, прионное заболевание, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона. Соединения формулы 1 также могут быть использованы для лечения серьезных или легких нейрокогнитивных нарушений, связанных с депрессией, шизофренией, биполярным расстройством и аутизмом. Кроме того, соединения формулы 1 могут быть использованы для лечения тревожности и эпилепсии.

[0164] Заявленные и описанные соединения могут быть скомбинированы с одним или более другими фармакологически активными соединениями или видами терапии для лечения одного или более расстройств, заболеваний или состояний, для которых указано SSTR4. Такие комбинации могут оказывать значительные терапевтические эффекты, включая меньшее количество побочных эффектов, улучшенную способность к лечению необеспеченных слоев населения или синергетическую активность. Например, соединения формулы 1, которые включают соединения, конкретно названные выше, и их фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты, можно вводить одновременно, последовательно или раздельно в комбинации с одним или более соединениями или видами терапии для лечения болезни Альцгеймера, включая ингибиторы бета-секретазы, ингибиторы гамма-секретазы, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, такие как апазон, аспирин, цефекоксид, диклофенак (с мизопростолом и без него), дифлунизал, этодолак, фенпрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, меклофенамат натрия, мефенамовую кислоту, мелоксикам, набуметон, напроксен, оксaproзин, фенилбутазон, пироксикам, салицилаты холина и магния, сальсалат и сулиндак), витамин Е и антитела против амилоида. Конкретные примеры соединений, используемых для лечения болезни Альцгеймера, включают донепезил, ривастигмин, мемантин и галантамин.

[0165] В дополнение к лекарственным средствам, используемым для улучшения познания, соединения формулы 1 могут быть скомбинированы с седативными, снотворными, анксиолитиками, нейролептиками, транквилизаторами и другими лекарственными средствами, которые используются при лечении болезни Альцгеймера. Например, соединения формулы 1 можно комбинировать с одним или более средствами для лечения депрессии (антидепрессантами) и/или шизофрении (атипичными или типичными нейролептиками), включая амитриптилин, амоксапин, арипипразол, азенапин, бупропион, хлордiazепоксид, циталопрам, хлорпромазин, клозапин, дезипрамин, десвенлафаксин, доксефин, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флуоксетин, флуфеназин, галоперидол, илоперидон, имипрамин, изокарбоксазид, ламотригин, левомилнаципран, луразидон, миртазапин, нефазодон, нортриптилин, оланзапин, палиперидон, пароксетин, перфеназин, фенелзин, протриптилин, кветиапин, рисперидон, селегилин, сертралин, транилципромин, тразодон, тримипрамин, венлафаксин, вилазодон, вортиоксетин и зипрасидон.

[0166] Аналогичным образом, соединения формулы 1 можно комбинировать с одним или более средствами для лечения тревоги (транквилизаторами), включая бензодиазепины (алпразолам, хлордiazепоксид, клобазепам, клоназепам, клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, лоразепам, мидазолам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам и триазолам), антигистаминные препараты (гидроксизин), небензодиазепины (эзопиклон, залеплон, золпидем и зопиклон) и буспирон.

[0167] Соединения формулы 1 также могут быть скомбинированы с одним или более средствами для лечения эпилепсии (противосудорожными средствами или антиконвульсантами), включая ацетазоламид, карбамазепин, клобазам, клоназепам, эсикарбазепина ацетат, этосуксимид, габапентин, лакозамид, ламотригин, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, перампанел, пирацетам, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, примидон, ретигабин, руфинамид, натрия вальпроат, стирипентол, тиагабин, топирамат, вигабатрин и зонисамид.

[0168] БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

[0169] Биологическая активность соединения формулы 1 в отношении SSTR4 может быть определена с помощью следующих *in vitro* и *in vivo* способов.

[0170] Ингибирование стимулированного форсколином cAMP в клетках, сверхэкспрессирующих SSTR4

[0171] С помощью такого клеточного анализа измеряли способность соединений ингибировать стимулированный форсколином cAMP в клетках CHO-K1, сверхэкспрессирующих SSTR4. Клетки CHO-K1, сверхэкспрессирующие SSTR4 (CHO-SSTR4), были приобретены у DiscoveRx (код продукта 95-0059C2). Клетки CHO-SSTR4 поддерживали в среде F12K с 10% фетальной бычьей сывороткой (Hyclone), 1% пенициллина/стрептомицина (Life Technologies) и 800 мкг/мл G418 (Life Technologies). Для проведения анализа 3000 клеток высевали в каждую лунку в белом 384-луночном планшете (Corning 3570) в 50 мкл полной среды и клетки оставляли прикрепляться в течение 16 часов в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂. На следующий день питательную среду удаляли из клеток, а клетки промывали (добавляли, затем удаляли) буфером Кребса-Рингера (ZenBio, KRB-1000 мл). Тестовые соединения суспендировали в ДМСО и разбавляли в буфере для стимуляции: буфер Кребса-Рингера плюс 0,5% БСА (Roche), 300 мкМ IBMX (Sigma) и 350 нМ форсколина (Sigma). Клетки инкубировали в 10 мкл буфера для соединения/стимуляции в течение 30 минут при комнатной температуре. Уровни cAMP в клетках определяли с помощью набора HTRF LANCE Ultra cAMP (Perkin Elmer, номер по каталогу TRF0264).

[0172] Анализ проводили в соответствии с инструкциями производителя. Пять мкл разведенного стрептавидина, меченного Eu-W8044 (разведение: 1:50 в буфере для определения cAMP), добавляли в каждую лунку. Затем 5 мкл разведенного биотинового cAMP (разведение: 1:150 в буфере для определения cAMP) добавляли в каждую лунку. Планшеты накрывали и оставляли инкубироваться в течение 60 минут при комнатной температуре на шейкере. HTRF (665 нм/615 нм) считывали на планшете-ридере Perkin Elmer ENVISION. Значения pEC₅₀ создавали с применением программы Activity Base for Screening Data Management.

[0173] Анализ конкурентного связывания соматостатина SSTR4 I-125

[0174] Таким анализом на основе мембран измеряли способность соединений конкурентно ингибировать связывание соматостатина, меченного I-125, с SSTR4 в мембранах от CHO-K1, сверхэкспрессирующих SSTR4. Мембраны клеток CHO-K1,

сверхэкспрессирующих SSTR4, приобретали у Perkin Elmer (номер по каталогу ES-524-M400UA). Тестируемые соединения суспендировали в ДМСО, а затем разбавляли в буфере для анализа (25 мМ HEPES pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂, 0,5% BSA) плюс 0,2 нМ меченого соматостатином I-125 (Perkin Elmer, номер по каталогу NEX389). Пятьдесят мкл соединения/соматостатина I-125 буфере для анализа добавляли в каждую лунку 96-луночного полипропиленового планшета. Затем в каждую лунку добавляли 1 мкг мембран SSTR4 в 50 мкл буфера для анализа. Планшет инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре. Фильтры FilterMat A (Perkin Elmer, номер по каталогу 1450-421) предварительно замачивали в 0,5% PEI (Sigma, номер по каталогу P3143). Содержимое аналитического планшета переносили на фильтры с помощью харвестера TomTech и промывали 5 раз 20 мМ HEPES, 100 мМ NaCl. Фильтры высушивали в микроволновой печи, затем переносили в мешочек для образцов, содержащий лист сцинтиллятора (Perkin Elmer, номер по каталогу 1450-441). Листы сцинтиллятора приплавляли к фильтрам с применением термоблока. Затем фильтры считывали в сцинтилляционном счетчике MicroBeta. Кривые K_i связывания были построены с применением программы Activity Base for Screening Data Management, а результаты представлены как pIC₅₀.

[0175] Анализ конкурентного связывания соматостатина SSTR1 I-125 по сравнению с SSTR1

[0176] Таким анализом на основе мембран измеряли способность соединений конкурентно ингибировать связывание соматостатина, меченого I-125, с SSTR1 в мембранах от CHO-K1, сверхэкспрессирующих SSTR1. Мембраны клеток CHO-K1, сверхэкспрессирующих SSTR1, приобретали у Perkin Elmer (номер по каталогу ES-520-M400UA). Тестируемые соединения суспендировали в ДМСО, а затем разбавляли в буфере для анализа (25 мМ HEPES pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂, 0,5% BSA) плюс 0,4 нМ меченого соматостатином I-125 (Perkin Elmer, номер по каталогу NEX389). Пятьдесят мкл соединения/соматостатина I-125 буфере для анализа добавляли в каждую лунку 96-луночного полипропиленового планшета. Затем в каждую лунку добавляли 10 мкг мембран SSTR1 в 50 мкл буфера для анализа. Планшет инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре. Фильтры FilterMat A (Perkin Elmer, номер по каталогу 1450-421) предварительно замачивали в 0,5% PEI (Sigma, номер по каталогу P3143). Содержимое аналитического планшета переносили на фильтры с помощью харвестера TomTech и промывали 5 раз 20 мМ HEPES, 100 мМ NaCl. Фильтры высушивали в микроволновой печи, затем переносили в мешочек для образцов, содержащий лист сцинтиллятора (Perkin Elmer, номер по каталогу 1450-441). Листы сцинтиллятора приплавляли к фильтрам с применением термоблока. Затем фильтры считывали в сцинтилляционном счетчике MicroBeta. Кривые K_i связывания были построены с применением программы Activity Base for Screening Data Management, а результаты представлены как pIC₅₀.

[0177] *Скрининг in vivo* с применением подкожного пентилентетразола (PTZ)

[0178] Мышей линии Swiss-Webster, возраст 6-8 недель, использовали в подкожной

PTZ-модели судорог. PTZ представляет собой ГАМК-эргическое средство, которое блокирует ГАМК-рецепторы, тем самым растормаживая все системы ЦНС и вызывая судороги у животных. Судороги могут быть оценены и количественно выражены путем наблюдения за животными в исследовании. Таким образом, эта модель обеспечивает скрининговую модель для тестирования соединений с противосудорожной активностью у мышей, которая обусловлена активностью соединения на ингибирующем рецепторе SST4. В соответствии со способом, мышей Swiss-Webster, возраст которых составляет 6-8 недель, акклиматизировали в комнате для исследований до начала эксперимента (1 час). Затем животным (n=6/группа) вслепую вводили среду-носитель или испытуемое соединение, а через 15 минут подкожно вводили PTZ. Животных оценивали по времени, которое требуется им для появления судорог, лишаящих их способности стоять. Время оценивали как латентность к судорогам. Количество и степень судорог также оценивали, но не использовали в окончательных данных.

ПРИМЕРЫ

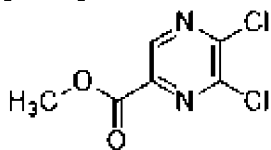
[0179] Следующие примеры предназначены для иллюстрации и не являются ограничивающими и представляют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения.

[0180] Спектры ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены для многих соединений, представленных в следующих примерах. Характерные химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях в сторону слабого поля от тетраметилсилана с использованием обычных сокращений для обозначения основных пиков, включая с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет) и уш. (уширенный). Для широко используемых растворителей используются следующие сокращения: CDCl_3 (дейтерохлороформ), $\text{DMSO}-d_6$ (дейтеродиметилсульфоксид), CD_3OD (дейтерометанол), CD_3CN (дейтероацетонитрил) и $\text{THF}-d_8$ (дейтеротетрагидрофуран). Масс-спектры (m/z для $[\text{M}+\text{H}]^+$) регистрировали с использованием или масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (МС-ИЭР), или химической ионизацией при атмосферном давлении (МС-ХИАП).

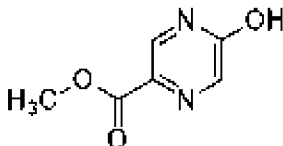
[0181] Там, где указано, продукты определенного получения и примеров очищают с помощью массозависимой ВЭЖХ, флэш-хроматографии, препаративной ТСХ или СФХ. Хроматографию с обращенной фазой обычно проводят на колонке (например, GeminiTM 5 мкм C18 110Å, AxiaTM, 30×75 мм, 5 мкм) в кислотных условиях («кислотный режим») с элюированием ACN и водными подвижными фазами, содержащими 0,035% и 0,05% трифторуксусной кислоты (TFA), соответственно, или в основных условиях («основной режим») с элюированием водой и 20/80 (об./об.) водной/ацетонитрильной подвижными фазами, обе из которых содержат 10 mM NH_4HCO_3 . Препаративная ТСХ обычно проводится на планшетах с силикагелем 60 F₂₅₄. В получениях и примерах можно использовать СФХ для разделения энантиомеров. После выделения с помощью хроматографии растворитель удаляют и продукт получают путем сушки в центробежном испарителе (например, GeneVacTM), ротормном испарителе, вакуумированной колбе и т. п.

Реакции в инертной (например, азоте) или реакционноспособной (например, H_2) атмосфере обычно проводят при давлении приблизительно 1 атмосфера (14,7 фунт/кв. дюйм).

[0182] ПОЛУЧЕНИЕ 1: метил-5,6-дихлорпиразин-2-карбоксилат

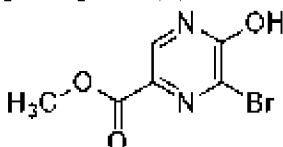


[0183] СТАДИЯ А: метил-5-гидроксипиразин-2-карбоксилат



[0184] К раствору 5-гидроксипиразин-2-карбоновой кислоты (200 г, 1,43 моль) в MeOH (1,5 л) по каплям добавляли SOCl_2 (339,68 г, 2,86 моль, 207,12 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с EtOAc (500 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде черно-коричневого твердого вещества (229 г, выход 98,9%, чистота 95%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 3,90 (с, 3 H), 8,04 (с, 1 H), 8,19 (с, 1 H), 8,87 (с, 1 H).

[0185] СТАДИЯ В: метил-6-бром-5-гидроксипиразин-2-карбоксилат



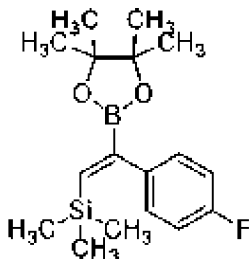
[0186] К раствору метил-5-гидроксипиразин-2-карбоксилата (114 г, 739,67 ммоль) в DMF (1,1 л) порционно добавляли NBS (138,23 г, 776,65 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов, а затем разбавляли водой (1 л) и экстрагировали EtOAc (1 л x 6). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде красной камеди (195 г, содержит 36% DMF). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 3,89 (с, 3 H), 8,17 (с, 1 H).

[0187] СТАДИЯ С: метил-5,6-дихлорпиразин-2-карбоксилат

[0188] К метил-6-бром-5-гидроксипиразин-2-карбоксилату (100 г, 429,15 ммоль) добавляли SOCl_2 (445,18 мл, 6,14 моль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, в этот момент ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=5/1) показывала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляли EtOAc (1000 мл x 2), а затем медленно добавляли воду (500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (1000 мл), а затем солевым раствором (300 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 ,

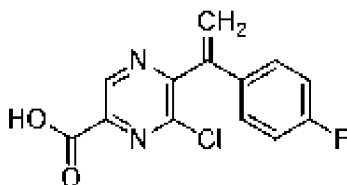
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2) с использованием градиента петролейного эфира/ EtOAc (100:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (22,2 г, выход 24,3%, чистота 97%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 4,02 (с, 3 Н), 8,98 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207,0.

[0189] ПОЛУЧЕНИЕ 2: (Z)-(2-(4-фторфенил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)винил)триметилсилан

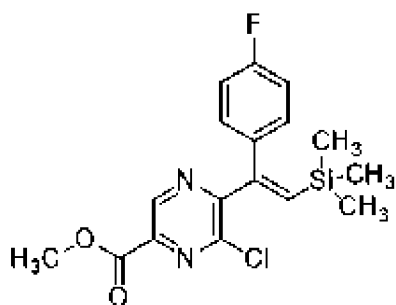


[0190] Смесь CuCl (514,8 мг, 5,20 ммоль, 124,35 мкл), *tert*-BuONa (2 г, 20,80 ммоль) и Xantphos (3,61 г, 6,24 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Раствор 4,4,4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (15,85 г, 62,40 ммоль) в THF (30 мл) добавляли к смеси, которую перемешивали в течение дополнительных 0,5 часа при 25°C. К полученному темно-коричневому раствору добавляли ((4-фторфенил)этинил)триметилсилан (10 г, 52,00 ммоль) в THF (30 мл), а затем MeOH (4,21 мл). Смесь перемешивали при 50°C еще 16 часов, а затем разбавляли THF (50 мл) и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и твердую фазу растирали с петролейным эфиром (50 мл) в течение 0,5 часа. Фильтрационный осадок отбрасывали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с применением EtOAc /петролейного эфира в качестве элюента. Содержащие продукт фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (10,8 г, 64%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 0,00 (с, 9 Н), 1,38 (с, 12 Н), 6,96 (с, 1 Н), 7,06-7,10 (м, 2 Н), 7,20-7,24 (м, 2 Н).

[0191] ПОЛУЧЕНИЕ 3: 6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)винил)пиразин-2-карбоновая кислота

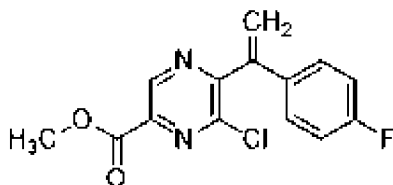


[0192] СТАДИЯ А: метил(E)-6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)-2-(триметилсилил)винил)пиразин-2-карбоксилат



[0193] В круглодонную колбу, содержащую метил-5,6-дихлорпиазин-2-карбоксилат (1,0 г, 4,83 ммоль) и (Z)-(2-(4-фторфенил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)винил)триметилсилан (1,62 г, 5,07 ммоль) в THF (3 мл) и воде (0,5 мл), добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (394,48 мг, 483,06 мкмоль) и Na_2CO_3 (1,02 г, 9,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов в атмосфере N_2 , а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейный эфир/EtOAc (1:0-9:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,47 г, 57,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 0,00 (с, 9 H), 3,93 (с, 3 H), 6,41 (с, 1 H), 7,20-7,31 (м, 4 H), 9,15 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,8.

[0194] СТАДИЯ В: метил-6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)винил)пиазин-2-карбоксилат



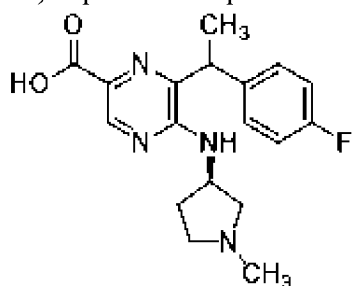
[0195] Смесь метил(E)-6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)-2-(триметилсилил)винил)пиазин-2-карбоксилата (650 мг, 1,78 ммоль, 1,0 эквив.) в TFA (7 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и смесь доводили до pH 8 добавлением насыщенного водн. Na_2CO_3 . Органические слои разделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейный эфир/EtOAc (1:0-8:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (440 мг, 82,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 4,06 (с, 3 H), 5,69 (с, 1 H), 5,99 (с, 1 H), 6,99-7,09 (м, 2 H), 7,16-7,24 (м, 2 H), 9,25 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,1.

[0196] СТАДИЯ С: 6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)винил)пиазин-2-карбоновая кислота

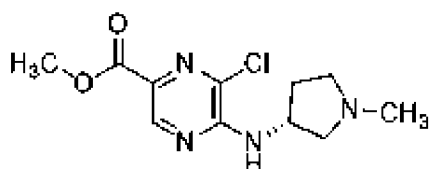
[0197] Раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (118,01 мг, 2,81 ммоль) в воде (1,25 мл) добавляли к раствору метил-6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)винил)пиазин-2-карбоксилата (420 мг, 1,41 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа, а затем подкисляли

до pH 3 добавлением 1,0 н HCl и экстрагировали EtOAc (60 мл x 2). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (370 мг, 94,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м. д. 5,65 (с, 1 H), 6,17 (с, 1 H), 7,07-7,26 (м, 2 H), 7,30-7,43 (м, 2 H), 9,20 (с, 1 H), 13,63-14,42 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 279,1.

[0198] ПОЛУЧЕНИЕ 4: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиазин-2-карбоновая кислота

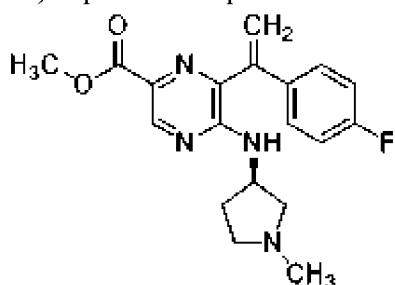


[0199] СТАДИЯ А: метил(R)-6-хлор-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиазин-2-карбоксилат



[0200] К раствору метил-5,6-дихлорпиазин-2-карбоксилата (1 г, 4,83 ммоль) в диоксане (48,3 мл) добавляли DIPEA (1,266 мл, 7,25 ммоль) и (R)-1-метилпирролидин-3-амин (0,629 г, 6,28 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ISCO® NH колонка) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (570 мг, 43,6%).

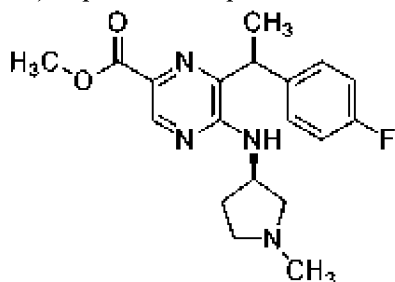
[0201] СТАДИЯ В: метил(R)-6-(1-(4-фторфенил)винил)-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиазин-2-карбоксилат



[0202] Смесь метил(R)-6-хлор-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиазин-2-карбоксилата (370 мг, 1,367 ммоль), 2-(1-(4-фторфенил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (576 мг, 2,323 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (100 мг, 0,137 ммоль) и Na₂CO₃ (1367 мкл, 2,73 ммоль) в диоксане (6834 мкл) дегазировали N₂ в течение 5 минут, а затем нагревали в закупоренной пробирке при 110°C в течение 16 часов. После реакции смесь

очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ISCO® NH колонка) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (170 мг, 34,9%).

[0203] СТАДИЯ С: метил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксилат

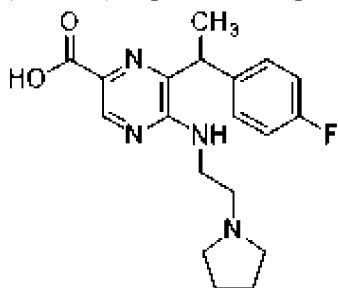


[0204] Смесь метил(R)-6-(1-(4-фторфенил)винил)-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксилата (170 мг, 0,477 ммоль) и палладия на углеродном носителе (15,23 мг, 0,143 ммоль, 10%) в EtOAc (4,8 мл) перемешивали при H₂ при комнатной температуре в течение 5 часов. После реакции смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

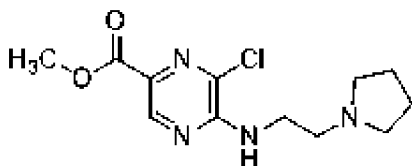
[0205] СТАДИЯ D: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота

[0206] К раствору метил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксилата (171 мг, 0,477 ммоль) в диоксане (3,2 мл) и MeOH (1590 мкл) добавляли раствор KOH (716 мкл, 1,431 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем доводили до pH 5 добавлением 1,0 M HCl. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (280 мг, 99%).

[0207] ПОЛУЧЕНИЕ 5: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота

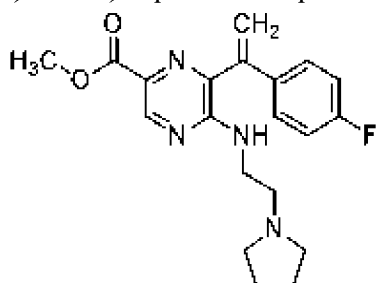


[0208] СТАДИЯ A: метил-6-хлор-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат



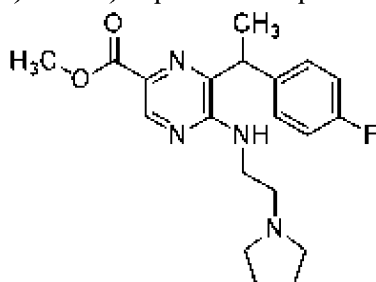
[0209] К смеси метил-5,6-дихлорпиразин-2-карбоксилата (57 г, 275,34 ммоль) в диоксане (1,3 л) по каплям добавляли DIPEA (72 мл, 53,42 г, 413,36 ммоль) и 2-пирролидин-1-илэтанамин (32,38 г, 283,60 ммоль) в диоксане (130 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 72 часов, а затем концентрировали досуха. Продукт растирали с петролейным эфиром/EtOAc (3:1, 500 мл) при 25°C в течение 10 минут. Полученное твердое вещество фильтровали, растворяли в EtOAc (1000 мл) и промывали насыщенным водн. NaHCO₃ (500 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (1000 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл x 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (71 г, 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,82 (дт, J=6,9, 3,3 Гц, 4 Н), 2,55-2,61 (м, 4 Н), 2,77 (т, J=6,1 Гц, 2 Н), 3,55-3,64 (м, 2 Н), 3,95 (с, 3 Н), 6,52 (уш. с, 1 Н), 8,73 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 285,1.

[0210] СТАДИЯ В: метил-6-(1-(4-фторфенил)винил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат



[0211] К перемешиваемой смеси метил-6-хлор-5-(2-пирролидин-1-илэтиламино)пиразин-2-карбоксилата (50 г, 175,60 ммоль) в диоксане (1500 мл) и воде (230 мл) добавляли 2-(1-(4-фторфенил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (52,28 г, 210,72 ммоль), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (11,47 г, 14,05 ммоль) и Et₃N (195,53 мл, 1,40 моль). Смесь дегазировали и продували N₂ (3 x), а затем перемешивали при 110°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (10:1-0:1), а затем растирали с петролейным эфиром/EtOAc (3:1, 80 мл) при 25°C в течение 10 минут с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (36 г, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,63 (уш. с, 4 Н), 2,30 (уш. с, 4 Н), 2,50 (уш. т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,30-3,46 (м, 2 Н), 3,93 (с, 3 Н), 5,67 (с, 2 Н), 5,85 (с, 1 Н), 7,00 (уш. т, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,19-7,37 (м, 2 Н), 8,80 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 371,2.

[0212] СТАДИЯ С: метил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат

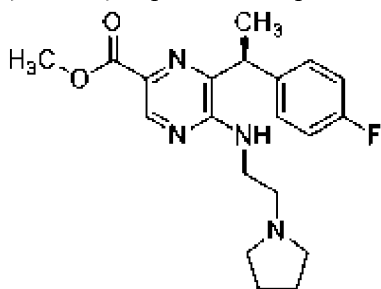


[0213] В круглодонную колбу, содержащую метил-6-(1-(4-фторфенил)винил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат (12 г, 32,40 ммоль) в MeOH (100 мл), добавляли Pd/C (2 г, 10% во влажном состоянии). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм), а затем разбавляли MeOH (100 мл) и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде красной камеди (12 г, 92,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,70 (уш. д, J=6,8 Гц, 4 Н), 1,76 (уш. с, 3 Н), 2,32-2,55 (м, 4 Н), 2,61-2,74 (м, 1 Н), 3,29-3,48 (м, 2 Н), 3,50 (с, 1 Н), 3,96 (с, 3 Н), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 1 Н), 5,79 (уш. с, 1 Н), 6,90-7,03 (м, 2 Н), 7,13-7,23 (м, 2 Н), 8,72 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 373,2.

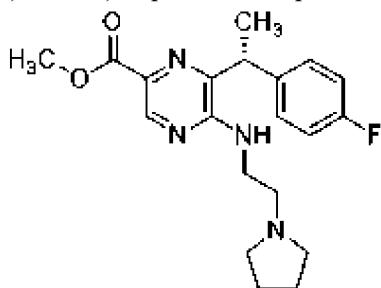
[0214] СТАДИЯ D: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота

[0215] К раствору метил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилата (5,3 г, 14,23 ммоль) в THF (50 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (895,68 мг, 21,35 ммоль) в воде (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем промывали MTBE (20×3 мл). Водную фазу подкисляли до pH 5 добавлением 1 М HCl, а затем экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (3 г, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,68 (дд, J=6,7, 2,1 Гц, 3 Н), 2,01 (уш. д, J=2,3 Гц, 4 Н), 3,21 (уш. с, 2 Н), 3,33-3,46 (м, 4 Н), 3,80 (уш. с, 2 Н), 4,31 (уш. д, J=7,3 Гц, 1 Н), 6,94-7,05 (м, 2 Н), 7,33 (уш. т, J=6,0 Гц, 2 Н), 8,66 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 359,2.

[0216] ПОЛУЧЕНИЕ 6: метил(S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат



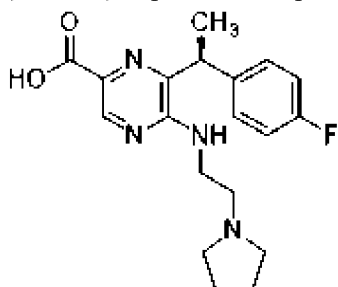
[0217] ПОЛУЧЕНИЕ 7: метил(R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат



и

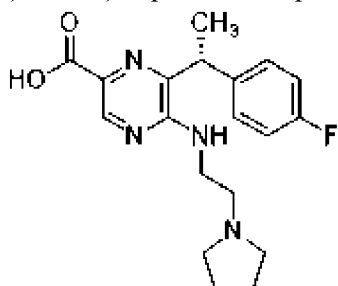
[0218] Метил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат (7,3 г, 19,60 мкмоль) отделяли методом СФХ (Chiralpak® IC-H, 5 мкм, 30 мм ID x 250 мм) с применением H₂O (0,1% NH₃)/MeOH (55:45) с получением двух энантиомеров. Энантиомеру с ранним элюированием была присвоена S-стереохимическая конфигурация и его выделяли в виде красной камеди (3 г, 46,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,71 (д, J=7,1 Гц, 3 H), 1,75 (дт, J=6,4, 3,1 Гц, 4 H), 2,30-2,37 (м, 2 H), 2,38-2,51 (м, 3 H), 2,64 (ддд, J=12,2, 7,7, 4,9 Гц, 1 H), 3,28-3,47 (м, 2 H), 3,73 (к, J=7,1 Гц, 1 H), 3,96 (с, 3 H), 5,73 (уш. с, 1 H), 6,93-7,02 (м, 2 H), 7,15-7,21 (м, 2 H), 8,72 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 373,1. Энантиомеру с поздним элюированием была присвоена R-стереохимическая конфигурация и его выделяли в виде красной камеди (3,5 г, 53,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,71 (д, J=7,1 Гц, 3 H), 1,76 (дт, J=6,3, 3,1 Гц, 4 H), 2,32-2,39 (м, 2 H), 2,40-2,52 (м, 3 H), 2,66 (ддд, J=12,1, 7,6, 4,6 Гц, 1 H), 3,29-3,48 (м, 2 H), 3,73 (к, J=6,9 Гц, 1 H), 3,96 (с, 3 H), 5,76 (уш. с, 1 H), 6,93-7,00 (м, 2 H), 7,15-7,22 (м, 2 H), 8,72 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 373,1.

[0219] ПОЛУЧЕНИЕ 8: (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота



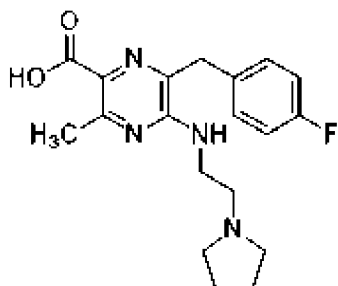
[0220] К раствору метил(S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилата (0,2 г, 537,01 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (45,07 мг, 1,07 ммоль) в воде (0,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем промывали МТВЕ (3 мл x 3). Водную фазу подкисляли до pH 6~7 с применением 1,0 н HCl и впоследствии концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой камеди (220 мг, содержащей 10% LiCl). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,67 (уш. д, J=6,0 Гц, 3 H), 1,92-2,00 (м, 6 H), 3,21 (уш. с, 4 H), 3,75 (т, J=5,4 Гц, 2 H), 4,29 (уш. д, J=6,4 Гц, 1 H), 6,96 (т, J=8,7 Гц, 2 H), 7,34 (уш. дд, J=8,3, 5,6 Гц, 2 H), 8,59 (с, 1 H).

[0221] ПОЛУЧЕНИЕ 9: (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота

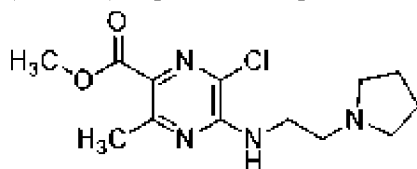


[0222] К раствору метил(R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилата (2,9 г, 7,79 ммоль) в THF (30 мл) и воде (6 мл) добавляли LiOH·H₂O (653,51 мг, 15,57 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем разбавляли водой (20 мл) и промывали EtOAc (10 мл x 2). Водный слой подкисляли до pH ~6 добавлением 1,0 н HCl с образованием осадка, который собирали фильтрацией. Фильтрационный осадок промывали водой (4 мл x 2) и сушили толуолом и EtOAc in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (1,55 г, 55,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,65 (д, J=7,1 Гц, 3 H), 1,96-2,01 (м, 4 H), 3,18-3,29 (м, 4 H), 3,31-3,38 (м, 2 H), 3,74 (т, J=5,7 Гц, 2 H), 4,23 (к, J=7,1 Гц, 1 H), 6,94 (т, J=8,8 Гц, 2 H), 7,25-7,40 (м, 2 H), 8,56 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 359,2.

[0223] ПОЛУЧЕНИЕ 10: 6-(4-фторбензил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота

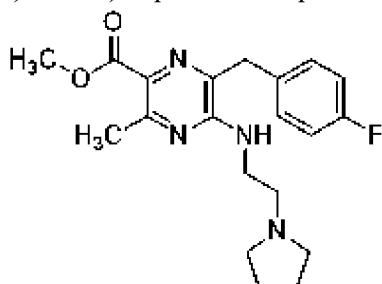


[0224] СТАДИЯ А: метил-6-хлор-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат



[0225] К раствору метил-5,6-дихлор-3-метилпиразин-2-карбоксилата (1,0 г, 4,52 ммоль) в диоксане (30,2 мл) добавляли DIPEA (1,185 мл, 6,79 ммоль) и 2-(пирролидин-1-ил)этанамин (0,672 г, 5,88 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (NH колонка) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1 г, 74%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 299,1.

[0226] СТАДИЯ В: метил-6-(4-фторбензил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат

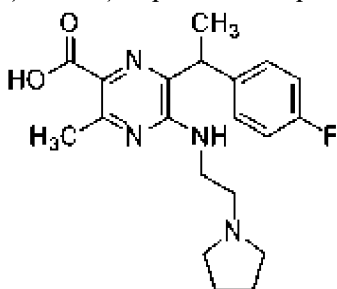


[0227] Смесь метил-6-хлор-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксилата (300 мг, 1,004 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (427 мг, 1,807 ммоль), Na_2CO_3 (1004 мкл, 2,008 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (73,5 мг, 0,100 ммоль) в диоксане (5,0 мл) дегазировали N_2 в течение 5 минут, а затем нагревали при 110°C в течение 16 часов. Смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (NH колонка) с применением градиента 10-50% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (210 мг, 56,2%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373,2.

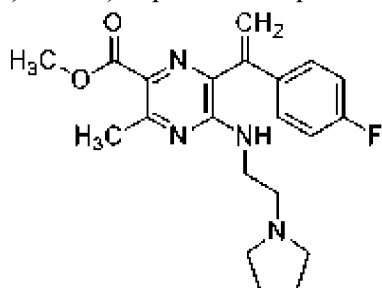
[0228] СТАДИЯ С: 6-(4-фторбензил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновая кислота

[0229] К раствору метил-6-(4-фторбензил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксилата (210 мг, 0,564 ммоль) в диоксане (3,6 мл) и MeOH (1,9 мл) добавляли водн. раствор 2,0 н KOH (564 мкл, 1,128 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем доводили до pH 7 добавлением 1,0 М HCl. После удаления растворителя добавляли воду (10 мл) и водный раствор промывали EtOAc (10 мл x 2). Водный раствор сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (205 мг, чистота 80%) в смеси с NaCl. Продукт использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359,2.

[0230] ПОЛУЧЕНИЕ 11: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновая кислота



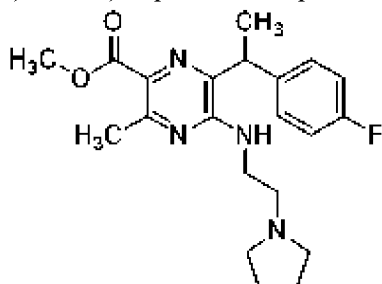
[0231] СТАДИЯ А: метил-6-(1-(4-фторфенил)винил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксилат



[0232] Смесь метил-6-хлор-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксилата (120 мг, 0,402 ммоль), 2-(1-(4-фторфенил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (179 мг, 0,723 ммоль), Na_2CO_3 (446 мкл, 0,803 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (29,4 мг, 0,040 ммоль) в диоксане (2,0 мл) дегазировали N_2 в течение 5 минут, а затем нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь очищали методом хроматографии на

силикагеле (NH колонка) с применением градиента 10-50% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (112 мг, 72,5%).

[0233] СТАДИЯ В: метил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксилат

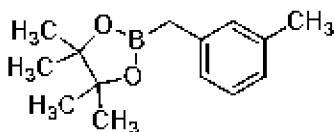


[0234] Смесь метил-6-(1-(4-фторфенил)винил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксилата (112 мг, 0,291 ммоль) и сухого 10% Pd/C (11 мг) в EtOAc (2,9 мл) перемешивали всю ночь в атмосфере H_2 при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 387,1.

[0235] СТАДИЯ С: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновая кислота

[0236] К раствору метил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксилата (108 мг, 0,279 ммоль) в диоксане (1,9 мл) и MeOH (0,9 мл) добавляли водн. раствор 2,0 н KOH (279 мкл, 0,559 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем доводили до pH 7 добавлением 1,0 н HCl. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 100%) в смеси с NaCl (17%), которую использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 373,2.

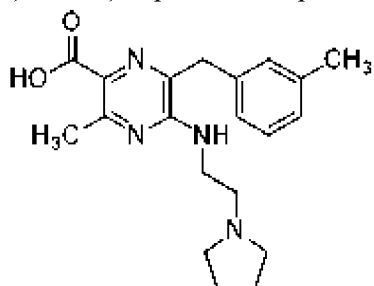
[0237] ПОЛУЧЕНИЕ 12: 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилбензил)-1,3,2-диоксаборолан



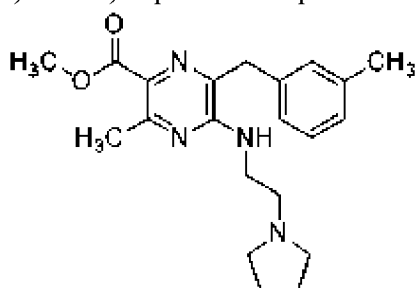
[0238] Смесь 1-(хлорметил)-3-метилбензола (6,00 г, 42,7 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (8,19 г, 64,0 ммоль), DIPEA (22,35 мл, 128,0 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,50 г, 2,13 ммоль) в DCE (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 48 часов в атмосфере N_2 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали насыщенным водн. NaCl (20 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (1000:1-30:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (4,50 г, 45%). 1H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,25 (с, 12 Н), 2,27 (с, 2 Н), 2,31 (с, 3 Н), 6,91-7,04 (м, 3 Н), 7,09-7,17 (м, 1 Н).

[0239] ПОЛУЧЕНИЕ 13: 3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота



[0240] СТАДИЯ А: метил-3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат

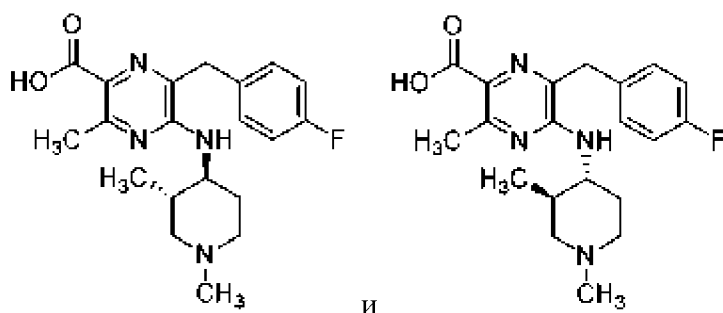


[0241] Смесь метил-6-хлор-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилата (260 мг, 0,870 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилбензил)-1,3,2-диоксаборолана (364 мг, 1,566 ммоль), Na₂CO₃ (967 мкл, 1,740 ммоль) и PdCl₂(dppf)₂ (63,7 мг, 0,087 ммоль) в диоксане (4,35 мл) дегазировали N₂ в течение 5 минут, а затем нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (NH колонка) с применением градиента 10-50% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (168 мг, 52,4%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 369,1.

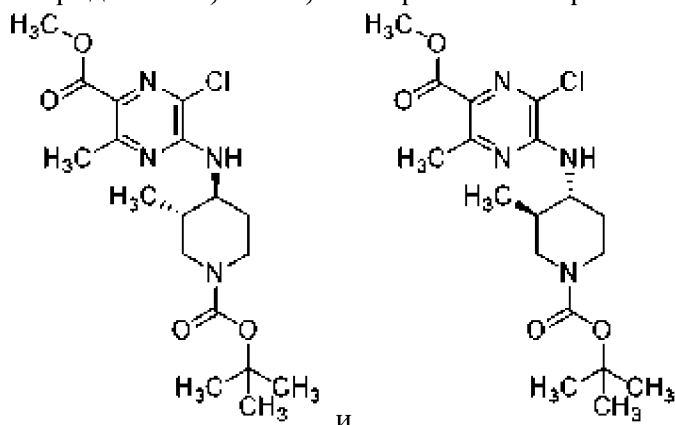
[0242] СТАДИЯ В: 3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота

[0243] К раствору метил-3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилата (168 мг, 0,456 ммоль) в диоксане (3,0 мл) и MeOH (1,5 мл) добавляли раствор KOH (456 мкл, 0,912 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем доводили до pH 7 добавлением 1,0 н HCl. Органический растворитель удаляли и водную фазу концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, содержащего соль NaCl (чистота приблизительно 70% на основе вычисления). Продукт использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 355,1.

[0244] ПОЛУЧЕНИЕ 14: 5-((транс-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоновая кислота

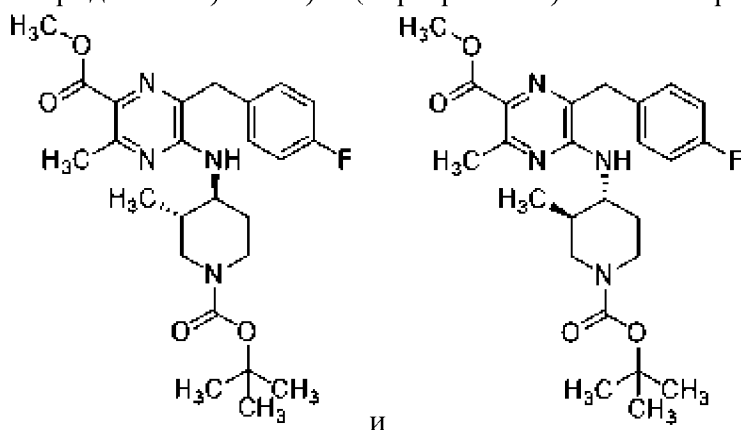


[0245] СТАДИЯ А: метил-5-((*транс*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-хлор-3-метилпиразин-2-карбоксилат



[0246] К раствору метил-5,6-дихлор-3-метилпиразин-2-карбоксилата (105 мг, 0,474 ммоль) в диоксане (4,74 мл) добавляли DIPEA (132 мкл, 0,758 ммоль) и *трет*-бутил(3R,4R)-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (132 мг, 0,616 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (NH колонка) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (128 мг, 67,7%). ЭСИ-МС m/z $[M-55]^+$ 343,00.

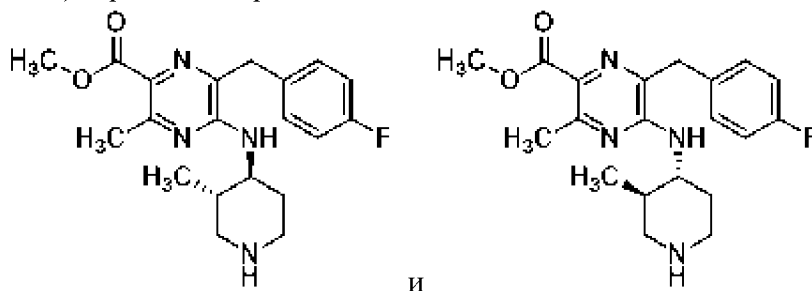
[0247] СТАДИЯ В: метил-5-((*транс*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоксилат



[0248] Смесь метил-5-((*транс*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-хлор-3-метилпиразин-2-карбоксилата (78 мг, 0,196 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (92 мг, 0,391 ммоль), Na_2CO_3 (196 мкл, 0,391

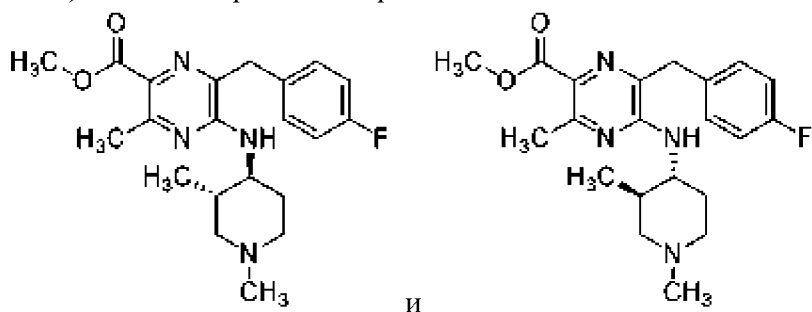
ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (14,31 мг, 0,020 ммоль) в диоксане (2,0 мл) дегазировали N_2 в течение 5 минут, а затем нагревали при 110°C в течение 16 часов. Смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (NH колонка) с применением градиента 10-50% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (67 мг, 72,5%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473,10.

[0249] СТАДИЯ С: метил-6-(4-фторбензил)-3-метил-5-((*транс*-3-метилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-карбоксилат



[0250] К раствору метил-5-((*транс*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоксилата (67 мг, 0,142 ммоль) в DCM (3,0 мл) добавляли TFA (1,5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем растворитель удаляли с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде густого масла (69 мг, 100%), которое использовали без дополнительной очистки.

[0251] СТАДИЯ D: метил-5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоксилат

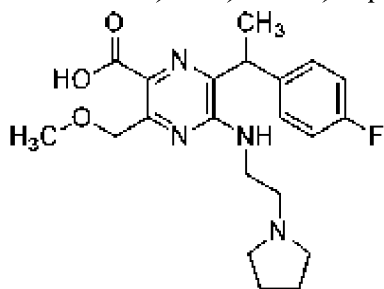


[0252] Смесь TFA соли метил-6-(4-фторбензил)-3-метил-5-((*транс*-3-метилпиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-карбоксилата (69 мг, 0,142 ммоль), DIPEA (37,2 мкл, 0,213 ммоль), параформальдегида (12,78 мг, 0,426 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (135 мг, 0,638 ммоль) в DCM (1,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. При помощи ЖХ/МС наблюдали завершение реакции. Добавляли этилацетат (10 мл), а затем насыщенный водн. NaHCO_3 (8 мл). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 2 часов. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (49 мг, 89%), которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,15.

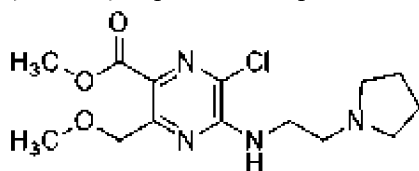
[0253] СТАДИЯ E: 5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоновая кислота

[0254] Смесь метил-5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоксилата (49 мг, 0,127 ммоль) и 2,0 н КОН (190 мкл, 0,380 ммоль) в MeOH (282 мкл) и диоксане (564 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем гасили добавлением 1,0 н HCl (0,38 мл). Растворитель удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, чистота 60% по вычислению) в смеси с KCl. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 373,10.

[0255] ПОЛУЧЕНИЕ 15: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота

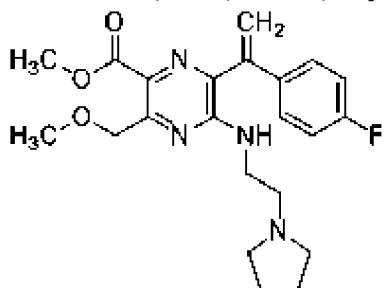


[0256] СТАДИЯ А: метил-6-хлор-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат



[0257] К раствору метил-5,6-дихлор-3-(метоксиметил)пиразин-2-карбоксилата (100 мг, 0,398 ммоль) и DIPEA (104 мкл, 0,597 ммоль) в диоксане (1992 мкл) добавляли 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин (54,6 мг, 0,478 ммоль, 1,2 эквив.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (NH колонка) с применением градиента 10-80% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (95 мг, 72,5%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 329,05.

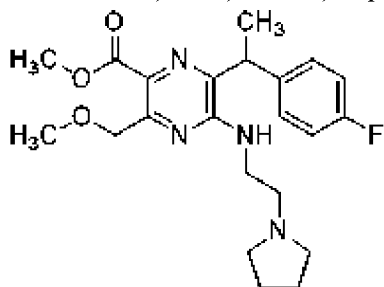
[0258] СТАДИЯ В: метил-6-(1-(4-фторфенил)винил)-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат



[0259] Смесь метил-6-хлор-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилата (95 мг, 0,289 ммоль), 2-(1-(4-фторфенил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (129 мг, 0,520 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (21,14 мг, 0,029 ммоль) и Na₂CO₃ (321 мкл, 0,578 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали N₂, а

затем нагревали в закупоренной пробирке при 110°C в течение 16 часов. После реакции смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (74 мг, 48,5%).

[0260] СТАДИЯ С: метил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксилат

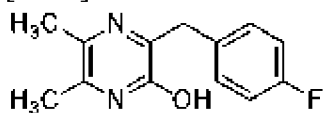


[0261] Смесь TFA соли метил-6-(1-(4-фторфенил)винил)-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксилата (74 мг, 0,140 ммоль), 10% Pd/C (10 мг) и DIPEA (36,7 мкл, 0,210 ммоль) в MeOH (1,4 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) при комнатной температуре в течение 6 часов. После реакции смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (59 мг). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 417,1

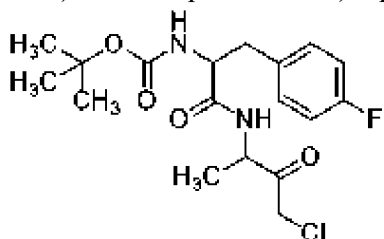
[0262] СТАДИЯ D: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновая кислота

[0263] К раствору метил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксилата (59 мг, 0,142 ммоль) в диоксане (0,95 мл) и MeOH (0,47 мл) добавляли 2 М KOH (0,14 мл, 0,283 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию гасили HCL (0,35 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (чистота 57%) в виде смеси с KCl. Продукт использовали без дополнительной очистки.

[0264] ПОЛУЧЕНИЕ 16: 3-(4-фторбензил)-5,6-диметилпиазин-2-ол

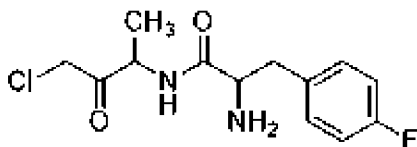


[0265] СТАДИЯ А: *трет*-бутил(1-((4-хлор-3-оксобутан-2-ил)амино)-3-(4-фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат



[0266] Раствор 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты (0,702 г, 2,48 ммоль) и Et₃N (0,377 мл, 2,70 ммоль) в THF (22,5 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли изобутилхлорформат (0,324 мл, 2,48 ммоль) и смесь перемешивали в течение 25 минут. Добавляли раствор 3-амино-1-хлорбутан-2-она гидрохлорида (0,356 г, 2,25 ммоль), предварительно обработанный Et₃N (0,377 мл, 2,70 ммоль), в DMF (22,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при медленном нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь частично концентрировали при пониженном давлении, затем выливали в EtOAc. Органическую фазу промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали автоматизированной колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента 0-50% EtOAc в гептанах. Содержащие продукт фракции выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (363,8 мг, 42%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 387,3.

[0267] СТАДИЯ В: 2-амино-N-(4-хлор-3-оксобутан-2-ил)-3-(4-фторфенил)пропанамид

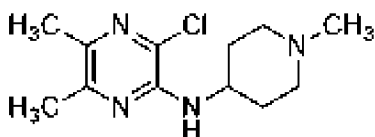


[0268] К раствору *трет*-бутил(1-((4-хлор-3-оксобутан-2-ил)амино)-3-(4-фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (363,8 мг, 0,940 ммоль) в диоксане (940 мкл) по каплям добавляли HCl (4 М в диоксане, 2,35 мл, 9,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли диэтиловый эфир и удаляли при пониженном давлении с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (304 мг, предположительно количественно), которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 287,1.

[0269] СТАДИЯ С: 3-(4-фторбензил)-5,6-диметилпирозин-2-ол

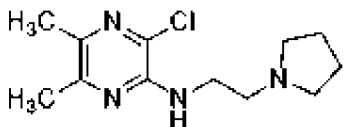
[0270] Раствор 2-амино-N-(4-хлор-3-оксобутан-2-ил)-3-(4-фторфенил)пропанамид гидрохлорида (304 мг, 0,940 ммоль) поглощали в MeOH (9,40 мл) и перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагировали CHCl₃, промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (176,3 мг, 81%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 233,1.

[0271] ПОЛУЧЕНИЕ 17: 3-хлор-5,6-диметил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пирозин-2-амин



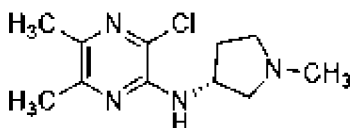
[0272] Раствор 2,3-дихлор-5,6-диметилпиразина (250 мг, 1,412 ммоль), 1-метилпиперидин-4-амина (242 мг, 2,118 ммоль) и DIPEA (740 мкл, 4,24 ммоль) в диоксане (2,8 мл) нагревали при 130°C в течение 16 часов. Смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (NH колонка) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (60 мг, 17%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 255,1.

[0273] ПОЛУЧЕНИЕ 18: 3-хлор-5,6-диметил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



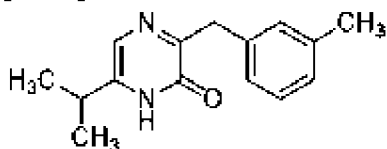
[0274] Указанное в заголовке соединение получали как в ПОЛУЧЕНИИ 17 с применением 2,3-дихлор-5,6-диметилпиразина (150 мг, 0,847 ммоль) и 2-(пирролидин-1-ил)этанамин (145 мг, 1,271 ммоль) и выделяли в виде светло-желтого масла (99 мг, 45,9%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 255,15.

[0275] ПОЛУЧЕНИЕ 19: (R)-3-хлор-5,6-диметил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразин-2-амин

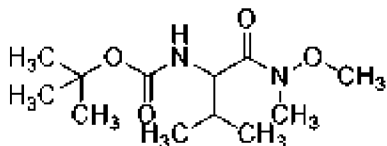


[0276] Указанное в заголовке соединение получали как в ПОЛУЧЕНИИ 17 с применением 2,3-дихлор-5,6-диметилпиразина (250 мг, 1,412 ммоль) и (R)-1-метилпирролидин-3-амина (212 мг, 2,12 ммоль) и выделяли в виде бесцветного масла (40 мг, 12%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 241,1.

[0277] ПОЛУЧЕНИЕ 20: 6-изопропил-3-(3-метилбензил)пиразин-2(1H)-он



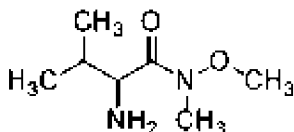
[0278] СТАДИЯ А: *трет*-бутил(1-(метокси(метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат



[0279] К раствору 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановая кислота (1 г, 4,60 ммоль) и N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (0,47 г, 4,86 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли DMAP (0,843, 6,90 ммоль) и раствор DCC (1 г, 5,06 ммоль) в DCM (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Нерастворимый побочный продукт мочевины отфильтровывали и фильтрат промывали 5% раствором гидросульфата натрия (100 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в

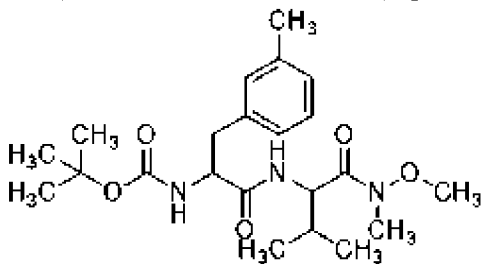
заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,19 г, 99,9%). ЭСИ-МС $[M+H]^+$ 261,2.

[0280] СТАДИЯ В: 2-амино-N-метокси-N,3-диметилбутанамид



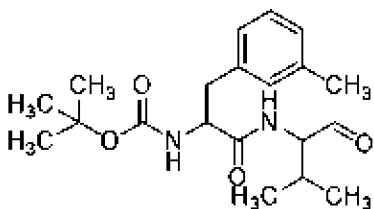
[0281] В круглодонную колбу объемом 100 мл, что содержит *трет*-бутил(1-(метокси(метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (1,19 г, 4,57 ммоль), добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали всю ночь, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (460 мг г, 63%). ЭСИ-МС $[M+H]^+$ 161,3.

[0282] СТАДИЯ С: *трет*-бутил(1-((1-(метокси(метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-(*мета*-толил)пропан-2-ил)карбамат



[0283] В круглодонную колбу, содержащую 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(*мета*-толил)пропановую кислоту (0,80 г, 2,87 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C, добавляли Et₃N (0,63 г, 6,32 ммоль), а затем изобутилхлорформиат (0,431 г, 3,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Далее добавляли 2-амино-N-метокси-N,3-диметилбутанамид (460 мг г, 2,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После реакции смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до масла. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (1,21 г, количественный выход). ЭСИ-МС $[M+H]^+$ 422,4.

[0284] СТАДИЯ D: *трет*-бутил(1-((3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-(*мета*-толил)пропан-2-ил)карбамат

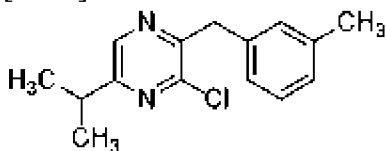


[0285] К *tert*-бутил(1-((1-(метокси(метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-(*мета*-толил)пропан-2-ил)карбамату (1,22 г, 2,89 ммоль) в THF (6 мл) при 0°C добавляли 2,0 н раствор LiAlH_4 (4,34 мл, 8,68 ммоль). После завершения (~1 час) реакцию гасили добавлением по каплям EtOAc (20 мл). После перемешивания в течение приблизительно 15 минут добавляли воду (15 мл) к реакционной смеси и перемешивание продолжали еще 30 минут. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до масла. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (1,02 г, 97%). ЭСИ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,3.

[0286] СТАДИЯ E: 6-изопропил-3-(3-метилбензил)пиазин-2(1H)-он

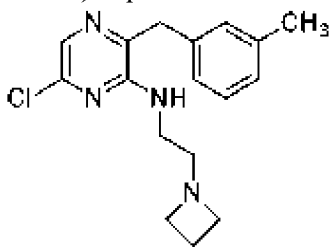
[0287] К раствору *tert*-бутил(1-((3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксо-3-(*мета*-толил)пропан-2-ил)карбамата (1 г, 2,76 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 н раствор HCl в диоксане (6,90 мл, 27,6 ммоль). Через несколько минут прозрачный раствор становился теплым и приобретал бледно-желтый цвет. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (75 мл) и доводили до pH > 12 при помощи 50% NaOH. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до масла. Масло разбавляли ацетонитрилом (5 мл), перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем концентрировали до масла, которое очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,125 г, 18,70%). ЭСИ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243,1.

[0288] ПОЛУЧЕНИЕ 21: 3-хлор-5-изопропил-2-(3-метилбензил)пиазин

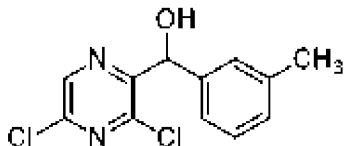


[0289] В круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую 6-изопропил-3-(3-метилбензил)пиазин-2(1H)-он (0,125 г, 0,516 ммоль), добавляли POCl_3 (0,475 г, 3,10 ммоль). Раствор нагревали при 100°C до изменения его цвета из прозрачного на светло-коричневый. Избыток POCl_3 удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде полутвердого вещества (28 мг, 21%). ЭСИ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261,1.

[0290] ПОЛУЧЕНИЕ 22: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-хлор-3-(3-метилбензил)пиразин-2-амин

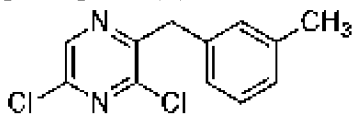


[0291] СТАДИЯ А: (3,5-дихлорпиразин-2-ил)(*мета*-толил)метанол



[0292] Раствор *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 6,44 мл) в THF (12 мл) добавляли по каплям к 2,2,6,6-тетраметилпиперидину (2,27 г, 16,10 ммоль, 2,74 мл) в THF при -20°C. Полученную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до -78°C и добавляли раствор 2,6-дихлорпиразина (2 г, 13,42 ммоль) в THF (4 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Раствор 3-метилбензальдегида (2,42 г, 20,13 ммоль) в THF (4 мл) добавляли по каплям при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем выливали в ледяной NH₄Cl раствор (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc(100:1-5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,1 г, 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 2,34 (с, 3 H), 4,18 (д, J=8,00 Гц, 1 H), 6,00 (д, J=8,40 Гц, 1 H), 7,71-7,27 (м, 4 H), 8,58 (с, 1 H).

[0293] СТАДИЯ В: 3,5-дихлор-2-(3-метилбензил)пиразин



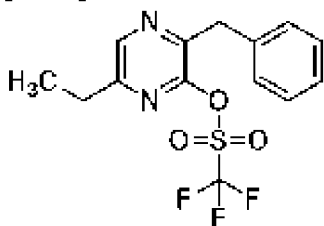
[0294] Смесь TMSCl (1,45 г, 13,38 ммоль, 1,69 мл) и NaI (2,01 г, 13,38 ммоль) в ACN (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 10 минут. Затем добавляли раствор (3,5-дихлорпиразин-2-ил)(*мета*-толил)метанола (600 мг, 2,23 ммоль) в ACN (8 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на смесь насыщенного раствора Na₂S₂O₃ (20 мл) и насыщенного раствора NaHCO₃ (20 мл), а затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc=(1:0-20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (400,0 мг, 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ

м. д. 2,33 (с, 3 H), 4,21-4,31 (м, 2 H), 7,06-7,23 (м, 4 H), 8,47 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 253,0.

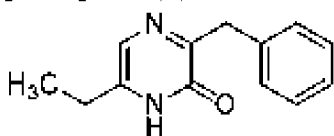
[0295] СТАДИЯ С: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-хлор-3-(3-метилбензил)пиразин-2-амин гидрохлорид

[0296] К смеси 3,5-дихлор-2-(3-метилбензил)пиразина (350 мг, 1,38 ммоль) и 2-(азетидин-1-ил)этанамин (207,33 мг, 2,07 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли CsF (628,87 мг, 4,14 ммоль, 152,64 мкл) при 20°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов, а затем разбавляли EtOAc (20 мл) и насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex SynergiTM C18, 4 мкм, ID 21,2 мм x 250 мм) с применением градиента 22-52% ACN в воде (0,05% HCl) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (63,0 мг, 94%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 1,99-2,06 (м, 2 H), 2,33 (с, 3 H), 2,51-2,54 (м, 2 H), 3,06-3,10 (м, 4 H), 3,21-3,25 (м, 2 H), 4,01 (с, 2 H), 5,33 (с, 1 H), 7,06-7,08 (м, 3 H), 7,20-7,24 (м, 1 H), 7,75 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 317,0.

[0297] ПОЛУЧЕНИЕ 23: 3-бензил-6-этилпиразин-2-ила трифторметансульфонат



[0298] СТАДИЯ А: 3-бензил-6-этилпиразин-2(1H)-он



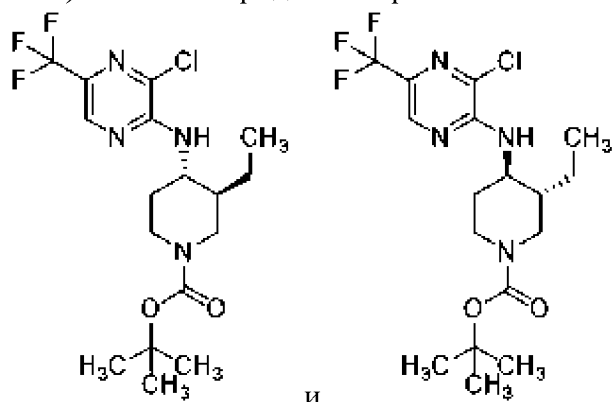
[0299] Указанное в заголовке соединение получали как в ПОЛУЧЕНИИ 20, начиная с 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (5 г, 24,60 ммоль), и получали в виде светло-коричневого твердого вещества (180,0 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 1,31 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H), 2,61 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H), 4,13 (с, 2 H), 7,20-7,25 (м, 1 H), 7,28-7,33 (м, 2 H), 7,35-7,40 (м, 2 H), 7,42 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 214,8.

[0300] СТАДИЯ В: 3-бензил-6-этилпиразин-2-ила трифторметансульфонат

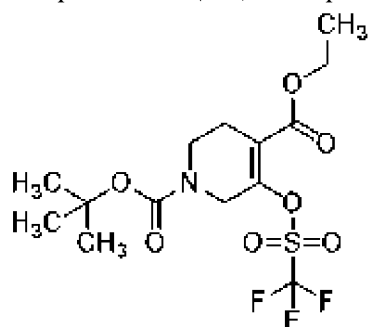
[0301] К раствору 3-бензил-6-этилпиразин-2(1H)-она (40 мг, 168,02 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли Et_3N (26,58 мг, 262,68 мкмоль, 36,41 мкл) и трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (94,81 мг, 336,04 мкмоль, 55,44 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, а затем концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc 6 (20:1-10:1) с

получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (30,0 мг, 51%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 346,9.

[0302] ПОЛУЧЕНИЕ 24: *трет*-бутил-*транс*-4-((3-хлор-5-(трифторметил)пиазин-2-ил)амино)-3-этилпиперидин-1-карбоксилат

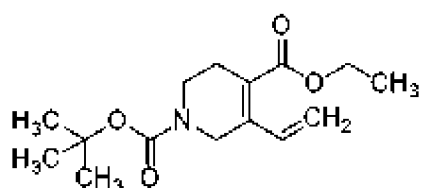


[0303] СТАДИЯ А: 1-(*трет*-бутил)4-этил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1,4(2H)-дикарбоксилат



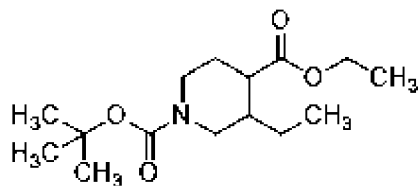
[0304] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 1-(*трет*-бутил)4-этил-3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилат (5,7 г, 21,01 ммоль), 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (11,26 г, 31,5 ммоль) и THF (80 мл) с получением бесцветного раствора. Далее добавляли NaH (1,260 г, 31,5 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Смесь концентрировали до 1/2 объема, гасили 10% Na_2CO_3 и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением градиента гексана/EtOAc (1:0-4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого сиропа (8,56 г, 87%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 404,4.

[0305] СТАДИЯ В: 1-(*трет*-бутил)4-этил-5-винил-3,6-дигидропиридин-1,4(2H)-дикарбоксилат



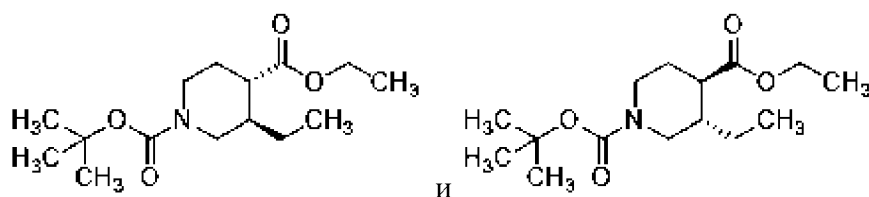
[0306] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 1-(*трет*-бутил)-4-этил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1,4(2H)-дикарбоксилат (4,7 г, 11,65 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (2,372 мл, 13,98 ммоль), RuPhos Pd G3 (0,455 г, 0,583 ммоль), Cs₂CO₃ (7,59 г, 23,30 ммоль) и диоксан (78 мл) с получением белой суспензии. Азот барботировали через смесь в течение 5 минут, а затем реакционную смесь нагревали при 75°C всю ночь. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением гексана/EtOAc (9:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого сиропа (2,52 г, 77%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 282,1.

[0307] СТАДИЯ С: 1-(*трет*-бутил)4-этил-3-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



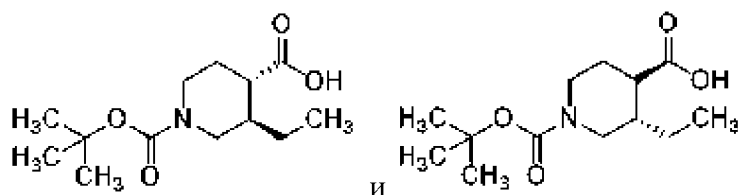
[0308] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 1-(*трет*-бутил)4-этил-5-винил-3,6-дигидропиридин-1,4(2H)-дикарбоксилат (2,52 г, 8,96 ммоль) и дигидроксипалладий на углеродной подложке (0,314 г, 0,448 ммоль) в EtOH (30 мл) и THF (30,0 мл) с получением черной суспензии. Колбу откачивали и снова заполняли водородом (3 х). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (50 фунт/кв. дюйм) в течение 10 суток. Катализатор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного сиропа (2,52 г, 99%), который использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 286,4.

[0309] СТАДИЯ D: 1-(*трет*-бутил)4-этил-*транс*-3-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



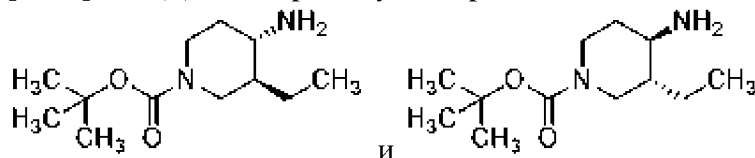
[0310] Натрий (0,406 г, 17,66 ммоль) добавляли к этанолу (53,0 мл) в круглодонную колбу объемом 250 мл. Если натрий полностью растворялся, добавляли раствор 1-(*трет*-бутил)4-этил-3-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,52 г, 8,83 ммоль) в этаноле (35,3 мл). Полученную смесь нагревали при 85°C всю ночь, а затем концентрировали до 1/2 его исходного объема, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого сиропа (2,11 г, 84%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 286,4.

[0311] СТАДИЯ E: *транс*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-этилпиперидин-4-карбоновая кислота



[0312] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 1-(*трет*-бутил)4-этил-*транс*-3-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (2,11 г, 7,39 ммоль), гидроксид лития (14,79 мл, 29,6 ммоль) и диоксан (30 мл) с получением светло-коричневого раствора. Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем нагревали при 50°C всю ночь, концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали эфиром. Водную фазу подкисляли 1 н HCl до pH 5 и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого сиропа. ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 258,3.

[0313] СТАДИЯ F: *трет*-бутил-*транс*-4-амино-3-этилпиперидин-1-карбоксилат

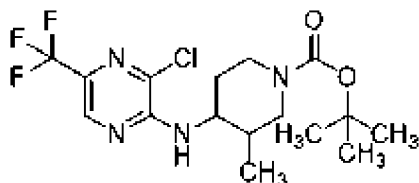


[0314] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли *транс*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-этилпиперидин-4-карбоновую кислоту (1,902 г, 7,39 ммоль), дифенилфосфоразидит (2,408 мл, 11,82 ммоль), Et₃N (1,545 мл, 11,09 ммоль) и толуол (49,3 мл) с получением коричневого раствора. Раствор нагревали при 100°C в течение 1 часа, а затем охлаждали до комнатной температуры. Далее добавляли NaOH (7,39 мл, 73,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в EtOAc и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (колонка 120 г NH) с применением градиента гексана/EtOAc (3:2:1:4) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного сиропа (1,11 г; 65,8%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 229,3.

[0315] СТАДИЯ G: *трет*-бутил-*транс*-4-((3-хлор-5-(трифторметил)пирозин-2-ил)амино)-3-этилпиперидин-1-карбоксилат

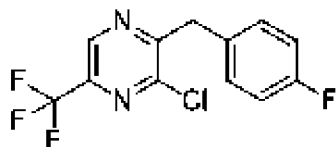
[0316] В сосуд объемом 40 мл добавляли 2,3-дихлор-5-(трифторметил)пирозин (0,1 г, 0,461 ммоль), *трет*-бутил-*транс*-4-амино-3-этилпиперидин-1-карбоксилат (0,137 г, 0,599 ммоль), DIPEA (0,120 мл, 0,691 ммоль) и диоксан (3 мл) с получением бесцветного раствора. Раствор перемешивали при 75°C в течение 3 суток, а затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной пленки. ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 409,8.

[0317] ПОЛУЧЕНИЕ 25: *tert*-бутил-4-((3-хлор-5-(трифторметил)пиазин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



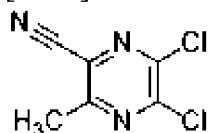
[0318] В сосуд объемом 40 мл добавляли 2,3-дихлор-5-(трифторметил)пиазин (0,1 г, 0,461 ммоль), *tert*-бутил-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилата гидрохлорид (0,150 г, 0,599 ммоль), DIPEA (0,120 мл, 0,691 ммоль) и диоксан (3 мл) с получением белой суспензии. Полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 3 суток. Смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой пленки, которую использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 395,4.

[0319] ПОЛУЧЕНИЕ 26: 3-хлор-2-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиазин

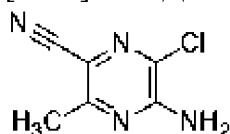


[0320] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 2,3-дихлор-5-(трифторметил)пиазин (0,43 г, 1,982 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,842 г, 3,57 ммоль), (dppf)₂PdCl₂ (0,145 г, 0,198 ммоль), Na₂CO₃ (1,982 мл, 3,96 ммоль) и диоксан (19,8 мл) с получением оранжевой суспензии. Суспензию дегазировали N₂ и нагревали при 110°C всю ночь. Смесь затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента гексана/EtOAc (4:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,349 г, 60,6%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 291,3.

[0321] ПОЛУЧЕНИЕ 27: 5,6-дихлор-3-метилпиазин-2-карбонитрил



[0322] СТАДИЯ А: 5-амино-6-хлор-3-метилпиазин-2-карбонитрил



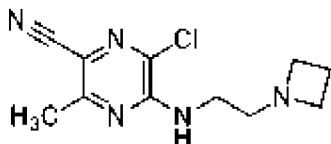
[0323] Раствор 5-амино-3-метилпиазин-2-карбонитрила (2,91 г, 21,7 ммоль) и NCS (3,19 г, 23,9 ммоль) в ACN (108 мл) медленно нагревали до 75°C в течение 3 часов.

Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (3 х), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (3,66 г, количественно), которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 168,9.

[0324] СТАДИЯ В: 5,6-дихлор-3-метилпиазин-2-карбонитрил

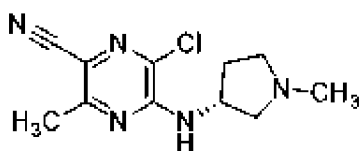
[0325] К раствору CuCl (6,23 г, 62,9 ммоль), CuCl_2 (8,46 г, 62,9 ммоль) и 5-амино-6-хлор-3-метилпиазин-2-карбонитрила (3,66 г, 21,7 ммоль) в ACN (108 мл) при 0°C по каплям добавляли *трет*-бутилнитрит (5,59 г, 54,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, а затем нагревали до 65°C в течение 45 минут и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли DCM, фильтровали через слой Celite® и концентрировали при пониженном давлении с получением вязкой коричневой жидкости, которую поглощали диоксидом кремния и очищали методом автоматизированной колоночной флэш-хроматографии с применением градиента EtOAc в гептанах. Фракции, содержащие требуемый продукт, выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,14 г, 52%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 2,68 (д, $J=2,0$ Гц, 3 Н). Соединение не ионизировалось при ЭСИ-МС.

[0326] ПОЛУЧЕНИЕ 28: 5-((2-(азетидин-1-ил)этил)амино)-6-хлор-3-метилпиазин-2-карбонитрил



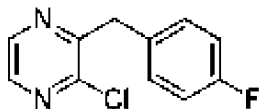
[0327] Раствор 5,6-дихлор-3-метилпиазин-2-карбонитрила (0,300 г, 1,60 ммоль) в диоксане (10 мл) (ПОЛУЧЕНИЕ 27) обрабатывали 2-(азетидин-1-ил)этанаминном (0,160 г, 1,60 ммоль) и DIPEA (0,557 мл, 3,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали в MeOH и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®. Фильтр промывали MeOH и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-100% водн. ACN (80%, 10 mM NH_4HCO_3) в воде (10 mM NH_4HCO_3). Фракции, содержащие требуемый продукт, выпаривали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (157,9 мг, 39,3%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252,10.

[0328] ПОЛУЧЕНИЕ 29: (R)-6-хлор-3-метил-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиазин-2-карбонитрил



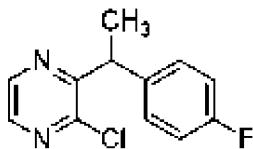
[0329] К раствору 5,6-дихлор-3-метилпиразин-2-карбонитрила (315 мг, 1,67 ммоль) в DCM (8,37 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,585 мл, 3,35 ммоль) и (R)-1-метилпирролидин-3-амин (184 мг, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при постепенном нагревании до комнатной температуры. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток частично очищали методом автоматизированной колоночной флэш-хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие требуемый продукт, выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (170,1 мг, 40%), которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 252,10.

[0330] ПОЛУЧЕНИЕ 30: 2-хлор-3-(4-фторбензил)пиразин

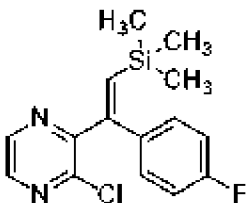


[0331] Смесь 2,3-дихлорпиразина (1,3 г, 8,73 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,08 г, 8,81 ммоль), Na₂CO₃ (2 M, 9,82 мл) и PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (712,61 мг, 872,61 мкмоль) в диоксане (40 мл) перемешивали при 105°C в течение 16 часов, а затем разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл x 3). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира/EtOAc (10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 51,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 4,27 (с, 2 H), 6,97 (т, J=8,71 Гц, 2 H), 7,21-7,28 (м, 2 H), 8,23 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,43 (д, J=2,43 Гц, 1H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 223,1.

[0332] ПОЛУЧЕНИЕ 31: 2-хлор-3-(1-(4-фторфенил)этил)пиразин

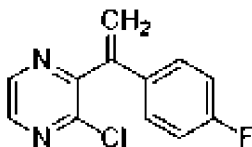


[0333] СТАДИЯ А: (E)-2-хлор-3-(1-(4-фторфенил)-2-(триметилсилил)винил)пиразин



[0334] Указанное в заголовке соединение получали как на СТАДИИ А ПОЛУЧЕНИЯ 3 с применением 2,3-дихлорпиразина (500 мг, 3,36 ммоль), (Z)-(2-(4-фторфенил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)винил)триметилсилана (1,18 г, 3,69 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (245,57 мг, 335,62 мкмоль) и Na_2CO_3 (4 М, 2,10 мл) в диоксане (8 мл) и получали в виде желтого масла (797 мг, 77,3%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,1.

[0335] СТАДИЯ В: 2-хлор-3-(1-(4-фторфенил)винил)пиразин

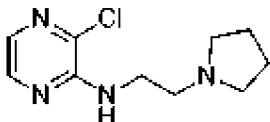


[0336] Указанное в заголовке соединение получали как на СТАДИИ В ПОЛУЧЕНИЯ 3 с применением (E)-2-хлор-3-(1-(4-фторфенил)-2-(триметилсилил)винил)пиразина (780 мг, 2,54 ммоль) в TFA (16 мл, 216,10 ммоль) и получали в виде желтого масла (290 мг, 48,7%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235,1.

[0337] СТАДИЯ С: 2-хлор-3-(1-(4-фторфенил)этил)пиразин

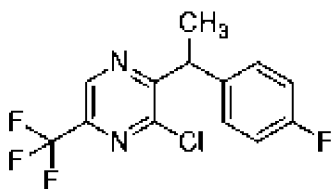
[0338] К раствору 2-хлор-3-(1-(4-фторфенил)винил)пиразина (290 мг, 1,236 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли PtO_2 (90 мг). Суспензию дегазировали в вакууме, продували несколько раз H_2 , перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 16 часов, а затем фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (1:0-10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (125 мг, 42,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,68 (д, $J=7,1$ Гц, 3 Н), 4,70 (д, $J=7,1$ Гц, 1 Н), 6,94-7,02 (м, 2 Н), 7,27-7,32 (м, 2 Н), 8,23 (д, $J=2,4$ Гц, 1 Н), 8,51 (д, $J=2,4$ Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237,1.

[0339] ПОЛУЧЕНИЕ 32: 3-хлор-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин

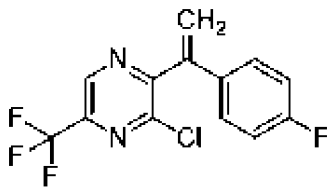


[0340] К раствору 2,3-дихлорпиразина (500 мг, 3,36 ммоль) в диоксане (22,4 мл) добавляли 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин (498 мг, 4,36 ммоль), а затем DIPEA (879 мкл, 5,03 ммоль). Раствор нагревали при 80°C всю ночь и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (NH колонка) с применением градиента 10-100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (450 мг, 59,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,82 (дт, $J=6,88$, 3,26 Гц, 4 Н), 2,54-2,64 (м, 4 Н), 2,77 (т, $J=6,14$ Гц, 2 Н), 3,43-3,66 (м, 2 Н), 5,86 (уш. с, 1 Н), 7,56 (д, $J=2,75$ Гц, 1 Н), 7,95 (д, $J=2,75$ Гц, 1 Н).

[0341] ПОЛУЧЕНИЕ 33: 3-хлор-2-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(трифторметил)пиразин



[0342] СТАДИЯ А: 3-хлор-2-(1-(4-фторфенил)винил)-5-(трифторметил)пиразин

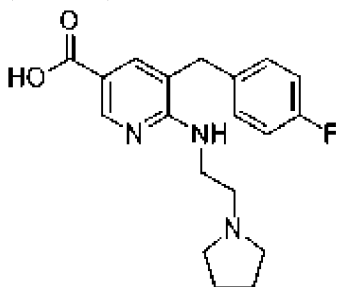


[0343] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2,3-дихлор-5-(трифторметил)пиразин (0,36 г, 1,659 ммоль), 2-(1-(4-фторфенил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,617 г, 2,489 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,121 г, 0,166 ммоль), Na_2CO_3 (1,659 мл, 3,32 ммоль) и диоксан (16,59 мл) с получением оранжевой суспензии. Суспензию дегазировали N_2 , а затем нагревали при 110°C всю ночь. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента гексана/EtOAc (1:0-9:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,216 г, 43%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303,1.

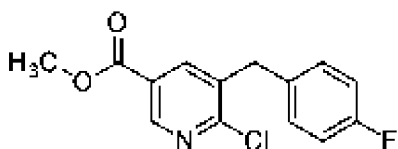
[0344] СТАДИЯ В: 3-хлор-2-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(трифторметил)пиразин

[0345] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 3-хлор-2-(1-(4-фторфенил)винил)-5-(трифторметил)пиразин (0,502 г, 1,659 ммоль), платину (0,065 г, 0,017 ммоль) и MeOH (20 мл) с получением черной суспензии. Колбу откачивали и снова заполняли водородом (3 х) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон) всю ночь. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (487 мг), которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,1.

[0346] ПОЛУЧЕНИЕ 34: 5-(4-фторбензил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотиновая кислота

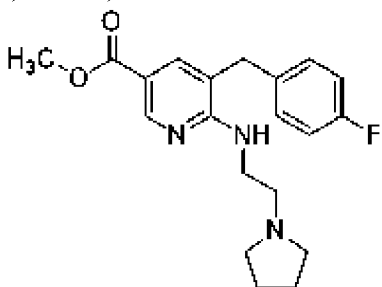


[0347] СТАДИЯ А: метил-6-хлор-5-(4-фторбензил)никотинат



[0348] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли метил-5-бром-6-хлорникотинат (1,0 г, 3,99 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,414 г, 5,99 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,584 г, 0,798 ммоль) и Na_2CO_3 (1,269 г, 11,98 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (7,50 мл) с получением оранжевой суспензии. Суспензию обрызгивали азотом в течение 5 минут, а затем нагревали при 100°C в течение 2 часов и фильтровали. Фильтрат обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над безводным MgSO_4 и очищали методом колоночной хроматографии Biotage® (колонка 40 г) с применением градиента гексана/EtOAc (4:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого сиропа (0,516 г, 46,2%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280,3.

[0349] СТАДИЯ В: метил-5-(4-фторбензил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинат

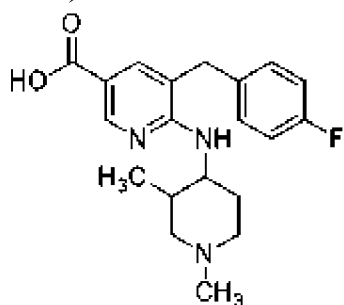


[0350] В сосуд объемом 40 мл добавляли метил-6-хлор-5-(4-фторбензил)никотинат (0,15 г, 0,536 ммоль), 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин (0,067 г, 0,590 ммоль), (R)-2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафталин (0,033 г, 0,054 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,049 г, 0,054 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,349 г, 1,073 ммоль) в толуоле (4 мл) с получением светло-коричневой суспензии. Суспензию дегазировали, а затем нагревали при 90°C всю ночь. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали с получением светло-коричневой пленки (0,192 г), которую использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358,4.

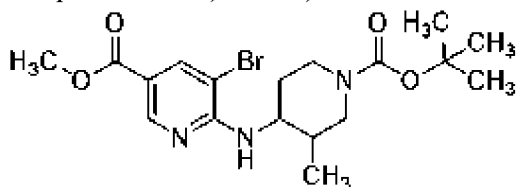
[0351] СТАДИЯ С: 5-(4-фторбензил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотиновая кислота

[0352] В грушевидную колбу объемом 125 мл добавляли метил-5-(4-фторбензил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинат (0,192 г, 0,536 ммоль) и гидроксид лития (1,072 мл, 2,144 ммоль) в диоксане (3 мл) с получением светло-коричневого раствора. Раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем обрабатывали разбавленной HCl и экстрагировали EtOAc. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой пленки, которую использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,4.

[0353] ПОЛУЧЕНИЕ 35: 6-((1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-5-(4-фторбензил)никотиновая кислота

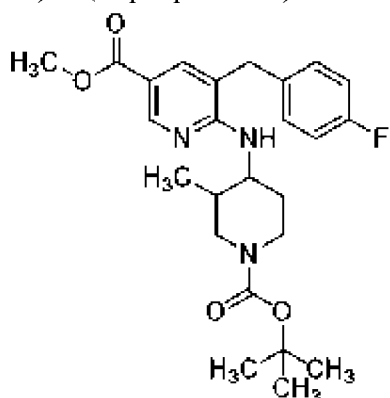


[0354] СТАДИЯ А: метил-5-бром-6-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)никотинат



[0355] В сосуд объемом 40 мл добавляли метил-5-бром-6-хлорникотинат (0,188 г, 0,751 ммоль), *трет*-бутил-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилат, HCl (0,188 г, 0,751 ммоль) и DIPEA (0,392 мл, 2,252 ммоль) в диоксане (4 мл) с получением белой суспензии. Суспензию перемешивали при 80°C в течение 2 суток, а затем нагревали при 100°C в течение 1 недели. Наблюдали приблизительно 50% превращения. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии Biotage® (колонка 40 г) с применением градиента гексана/EtOAc (4:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой пленки (50,0 мг, 15,6%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 428,3.

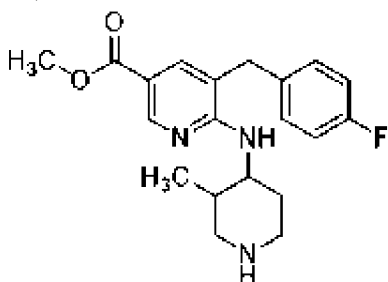
[0356] СТАДИЯ В: метил-6-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(4-фторбензил)никотинат



[0357] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-5-бром-6-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)никотинат (0,050 г, 0,117 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,050 г, 0,210 ммоль), (dppf)₂PdCl₂ (8,54 мг, 0,012 ммоль) и Na₂CO₃ (0,025 г, 0,233 ммоль) в диоксане (3 мл) и

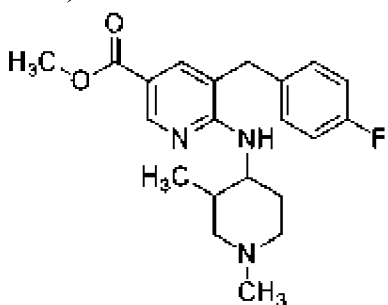
воде (0,750 мл) с получением оранжевого раствора. Раствор дегазировали N_2 , а затем нагревали при $110^\circ C$ всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой пленки, которую использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 458,5.

[0358] СТАДИЯ С: метил-5-(4-фторбензил)-6-((3-метилпиперидин-4-ил)амино)никотинат



[0359] В грушевидную колбу объемом 125 мл добавляли метил-6-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(4-фторбензил)никотинат (0,054 г, 0,117 ммоль) и хлороводород (0,117 мл, 0,468 ммоль) в диоксане (3 мл) с получением коричневого раствора. Раствор перемешивали при $50^\circ C$ в течение 3 часов, а затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 358,4.

[0360] СТАДИЯ D: метил-6-((1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-5-(4-фторбензил)никотинат

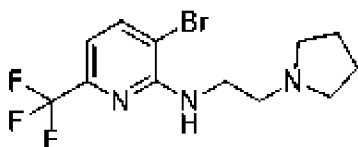


[0361] В грушевидную колбу объемом 125 мл добавляли метил-5-(4-фторбензил)-6-((3-метилпиперидин-4-ил)амино)никотинат (0,042 г, 0,117 ммоль) и формальдегид (0,018 мл, 0,232 ммоль) в метаноле (3 мл) с получением светло-коричневого раствора. Добавляли цианотригидроборат натрия (0,015 г, 0,232 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой пленки, которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 372,4.

[0362] СТАДИЯ Е: 6-((1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-5-(4-фторбензил)никотиновая кислота

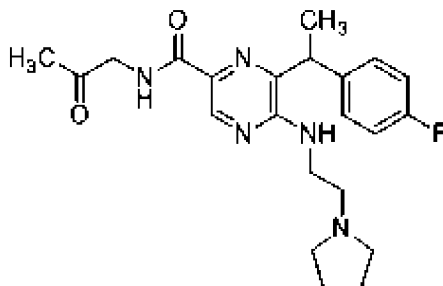
[0363] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-6-((1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-5-(4-фторбензил)никотинат (0,043 г, 0,117 ммоль) и гидроксид лития (0,234 мл, 0,468 ммоль) в диоксане (3 мл) с получением светло-коричневого раствора. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакционную смесь доводили до pH 4 обработкой 1,0 н HCl и экстрагировали EtOAc. Водную фазу концентрировали и полученный остаток повторно растворяли в этаноле. Осадок фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой пленки, которую использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 358,4.

[0364] ПОЛУЧЕНИЕ 36: 3-бром-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин

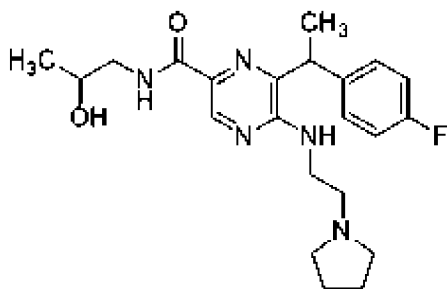


[0365] В круглодонную колбу объемом 125 мл добавляли 3-бром-2-хлор-6-(трифторметил)пиридин (1,0 г, 3,84 ммоль), 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин (0,482 г, 4,22 ммоль) и карбонат калия (1,061 г, 7,68 ммоль) в DMF (8 мл) с получением белой суспензии. Суспензию нагревали при 100°C всю ночь, а затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого сиропа (1,37 г, 94%), который использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 339,3.

[0366] ПОЛУЧЕНИЕ 37: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-оксопропил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



[0367] СТАДИЯ А: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-гидроксипропил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид

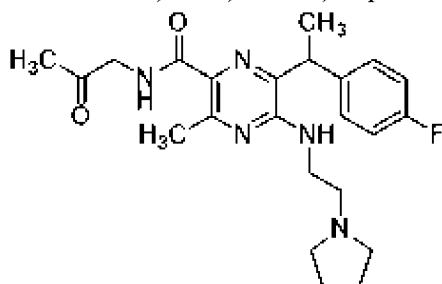


[0368] В круглодонную колбу, содержащую 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновую кислоту (0,5 г, 1,40 ммоль) и 1-аминопропан-2-ол (157,17 мг, 2,09 ммоль, 163,89 мкл) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (728,96 мкл, 540,89 мг, 4,19 ммоль) и HATU (1,06 г, 2,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди (0,2 г, 32,7%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 416,3.

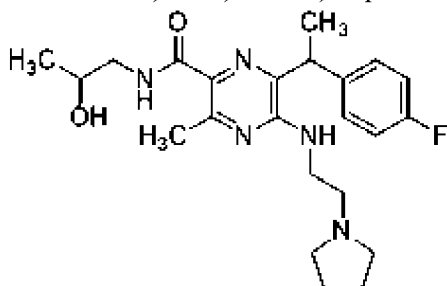
[0369] СТАДИЯ В: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-оксопропил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид

[0370] В круглодонную колбу, содержащую 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-гидроксипропил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид (0,2 г, 481,34 мкмоль) в DCM (2 мл), добавляли DMP (223,53 мкл, 722,02 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-10% градиента MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди (0,18 г, 83,2%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 414,3.

[0371] ПОЛУЧЕНИЕ 38: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(2-оксопропил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



[0372] СТАДИЯ А: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-гидроксипропил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид

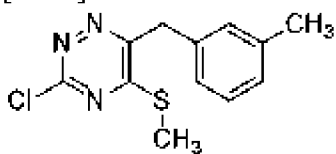


[0373] К раствору 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 0,532 ммоль) и HATU (202 мг, 0,532 ммоль) в DMF (5,3 мл) добавляли DIPEA (206 мг, 1,595 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавляли 1-аминопропан-2-ол (43,9 мг, 0,585 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (NH колонка) с применением градиента 0-10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (174 мг, 0,405 ммоль, 76%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 430,20.

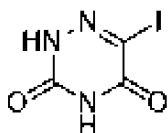
[0374] СТАДИЯ В: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(2-оксопропил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид

[0375] Раствор 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-гидроксипропил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид (170 мг, 0,396 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (218 мг, 0,515 ммоль) в DCM (4,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, а затем разбавляли насыщенным водн. $Na_2S_2O_3$ (3 мл) и $NaHCO_3$ (3 мл). Смесь энергично перемешивали в течение 1 часа, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 15-100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (52 мг, 30.7%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 428,15.

[0376] ПОЛУЧЕНИЕ 39: 3-хлор-6-(3-метилбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазин

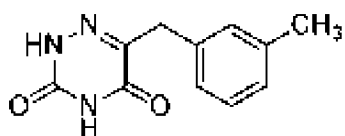


[0377] СТАДИЯ А: 6-йод-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион



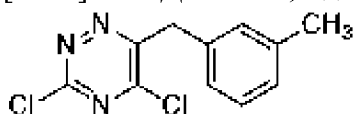
[0378] К смеси 2Н-1,2,4-триазин-3,5-диона (17,00 г, 150,4 ммоль) в воде (530 мл) добавляли KI (79,87 г, 481,1 ммоль), NaOH (24,06 г, 601,4 ммоль) и I_2 (114,48 г, 451,05 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 24 часов, а затем гасили насыщенным водн. $Na_2S_2O_3$ (250 мл), подкисляли до pH 2-3 водным 4 М HCl и экстрагировали EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением светло-желтого твердого вещества (14,0 г, чистота 60%). Твердое вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением DCM/EtOH/ HCO_2H (100:2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (10,0 г, выход 22%, чистота 80%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м. д. 7,38 12,14 (уш. с, 1 H), 12,59 (уш. с, 1 H).

[0379] СТАДИЯ В: 6-(3-метилбензил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион



[0380] Смесь 4,4,5,5-тетрамethyl-2-(3-метилбензил)-1,3,2-диоксаборолана (2,80 г, 12,0 ммоль), 6-йод-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (3,00 г, 10,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (514,4 мг, 702,8 мкмоль) и водного Na₂CO₃ (2,5 М, 11,32 мл, 28,2 ммоль) в диоксане (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 24 часов. Реакцию гасили водой (100 мл), реакционную смесь подкисляли до pH 2-3 водной 2 М HCl (2 М) и экстрагировали EtOAc (100 мл 3 х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира/EtOAc/MeOH (50:50:1) с получением светло-коричневой камеди (3 г). Камедь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Synergi Max-RP 10 мкм, ID 50 мм x 250 мм) с применением градиента 5-55% ACN в воде (0,225% FA) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (900 мг, 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 2,26 (с, 3 H), 3,73 (с, 2 H), 6,97-7,07 (м, 3 H), 7,12-7,20 (м, 1 H), 11,94 (уш. с, 1 H), 12,10 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 218,2.

[0381] СТАДИЯ C: 3,5-дихлор-6-(3-метилбензил)-1,2,4-триазин



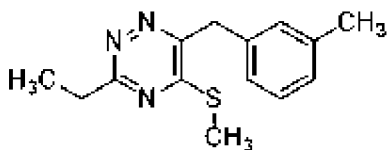
[0382] Смесь 6-(3-метилбензил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (850 мг, 3,91 ммоль) в POCl₃ (20,0 мл) перемешивали при 110°C в течение 24 часов, а затем охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли DCM (50 мл) и смесь осторожно добавляли в ледяную воду (100 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (30:1-10:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого масла (700 мг, 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 2,33 (с, 3 H), 4,43 (с, 2 H), 7,04-7,14 (м, 3 H), 7,17-7,25 (м, 1 H).

[0383] СТАДИЯ D: 3-хлор-6-(3-метилбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазин

[0384] К раствору 3,5-дихлор-6-(3-метилбензил)-1,2,4-триазина (700 мг, 2,75 ммоль) в THF (25,0 мл) осторожно добавляли водный раствор NaSMe (20%, 1,00 мл, 3,14 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов, а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaCl (15 мл x 3), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира/EtOAc (10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (190 мг,

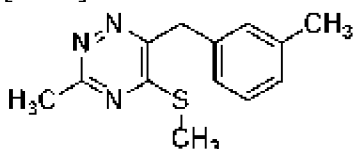
24%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 2,32 (с, 3 H), 2,56 (с, 3 H), 4,23 (с, 2 H), 7,04-7,14 (м, 3 H), 7,17-7,23 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,9.

[0385] ПОЛУЧЕНИЕ 40: 3-этил-6-(3-метилбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазин



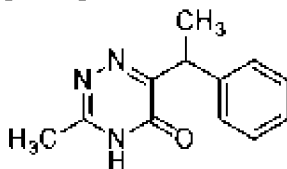
[0386] К смеси 3-хлор-6-(3-метилбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (40,0 мг, 140 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11,4 мг, 14,0 мкмоль) в диоксане (1,50 мл) добавляли 1 М диэтилцинк в толуоле (200 мкл, 200 мкмоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1,5 часа в атмосфере N_2 , а затем гасили водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом препаративной ТСХ с применением петролейного эфира/ EtOAc (3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (30,0 мг, 78%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260,0.

[0387] ПОЛУЧЕНИЕ 41: 3-метил-6-(3-метилбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазин

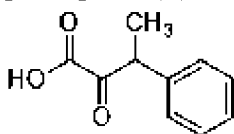


[0388] К смеси 3-хлор-6-(3-метилбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (40,0 мг, 140 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16,2 мг, 14,0 мкмоль) в THF (1,20 мл) добавляли 2 М раствор триметилалюминия в толуоле (200 мкл, 400 мкмоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 , а затем гасили водой (2 мл), подкисляли до pH 3-4 добавлением 1 н водн. раствора HCl и экстрагировали EtOAc (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом препаративной ТСХ с применением петролейного эфира/ EtOAc (2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (28,0 мг, 78%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246,1.

[0389] ПОЛУЧЕНИЕ 42: 3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он



[0390] СТАДИЯ А: 2-оксо-3-фенилбутановая кислота



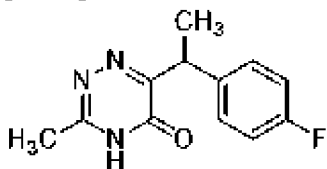
[0391] Исходное вещество (Z)-2-гидрокси-3-фенилакриловой кислоты (7,917 г, 48,2 ммоль) растворяли в нагретом растворе 1,0 М NaOH (101 мл, 101 ммоль) и оставляли

охлаждаться до комнатной температуры. Далее добавляли MeI (3,00 мл, 48,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток, а затем подкисляли 1 н HCl до тех пор, пока раствор оставался белым. Смесь экстрагировали Et₂O, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 25-30% EtOAc в гептанах с получением указанного в заголовке соединения (3,502 г, 40,8%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 1,34 (д, J=6,83 Гц, 3 H), 4,43-4,54 (м, 1 H), 7,18-7,23 (м, 2 H), 7,24-7,30 (м, 1 H), 7,32-7,37 (м, 2 H).

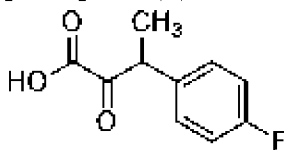
[0392] СТАДИЯ В: 3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он

[0393] В сосуд, содержащий раствор ацетимидамида HCl (0,532 г, 5,63 ммоль) в EtOH (2,84 мл), добавляли гидрат гидразина (0,282 г, 5,63 ммоль) в EtOH (2,84 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Далее добавляли 2-оксо-3-фенилбутановую кислоту (0,912 г, 5,12 ммоль) в EtOH (2,84 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Сосуд нагревали до 150°C в течение 5 минут. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал поглощали в DMF и MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 30 мм ID x 100 мм) с применением градиента 10-100% водн. ACN (80%, 10 mM NH₄HCO₃) в воде (10 mM NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения (0,539 г, 48,9%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 1,44 (д, J=6,83 Гц, 3 H), 2,21-2,28 (м, 3 H), 4,36 (д, J=6,35 Гц, 1 H), 7,15-7,21 (м, 1 H), 7,22-7,30 (м, 4H), 13,55 (уш. с, 1 H).

[0394] ПОЛУЧЕНИЕ 43: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он



[0395] СТАДИЯ А: 3-(4-фторфенил)-2-оксобутановая кислота

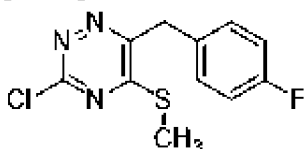


[0396] К раствору (Z)-3-(4-фторфенил)-2-гидроксиакриловой кислоты (2,469 г, 13,55 ммоль), растворенной в водн. NaOH (28,5 мл, 28,5 ммоль), добавляли йодметан (0,844 мл, 13,55 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 суток, а затем подкисляли 1,0 н HCl, пока раствор оставался белым. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением темно-красного вязкого масла. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением 40% EtOAc в гептанах с получением указанного в заголовке соединения (1,5287 г, 57,5%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 197,1.

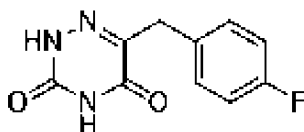
[0397] СТАДИЯ В: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он

[0398] В сосуд, содержащий раствор ацетимидамида HCl (0,814 г, 8,61 ммоль) в EtOH (4,02 мл), добавляли гидрат гидразина (0,431 г, 8,61 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Далее добавляли раствор 3-(4-фторфенил)-2-оксобутановой кислоты (1,536 г, 7,83 ммоль) в EtOH (4,02 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Сосуд закупоривали и реакционную смесь нагревали до 150°C в микроволновом реакторе в течение 5 минут. К перемешиваемому раствору медленно добавляли этилацетат (5 мл). Твердые вещества отфильтровывали, промывали фильтрационный осадок EtOAc. Фильтрат и EtOAc объединяли, концентрировали при пониженном давлении, поглощали в DMF и MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 30-90% водн. ACN (80%, 10 mM NH₄HCO₃) в воде (10 mM NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения (0,484 г, 26,5%).

[0399] ПОЛУЧЕНИЕ 44: 3-хлор-6-(4-фторбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазин

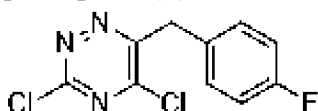


[0400] СТАДИЯ А: 6-(4-фторбензил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-дион



[0401] К смеси 3-(4-фторфенил)-2-оксoproпановой кислоты (16 г, 87,84 ммоль) и семикарбида гидрохлорида (11 г, 98,63 ммоль) в воде (130 мл) добавляли 1 н NaOH (400 мл) при 80°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 3~4 добавлением 12 н водн. HCl. Осадок собирали фильтрацией с получением светло-желтого твердого вещества, которое растворяли в EtOAc (500 мл) и промывали солевым раствором (50 мл x 2). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (14,8 г, 76%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 3,76 (с, 2 Н), 7,02-7,17 (м, 2 Н), 7,23-7,31 (м, 2 Н), 11,96 (уш. с, 1 Н), 12,12 (с, 1 Н).

[0402] СТАДИЯ В: 3,5-дихлор-6-(4-фторбензил)-1,2,4-триазин



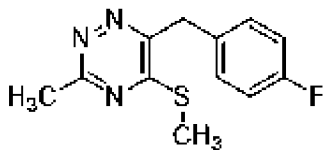
[0403] Смесь 6-(4-фторбензил)-1,2,4-триазин-3,5(2Н,4Н)-диона (10 г, 45,21 ммоль) в POCl₃ (210 мл) перемешивали при 110°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали in vacuo. Остаток разбавляли EtOAc (200 мл) и смесь осторожно добавляли к ледяной воде (400 мл). Органический

слой отделяли, промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира/**EtOAc** (10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (7,3 г, 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 4,44 (с, 2 H), 6,98-7,06 (м, 2 H), 7,29 (дд, $J=8,5$, 5,5 Гц, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 257,9.

[0404] СТАДИЯ С: 3-хлор-6-(4-фторбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазин

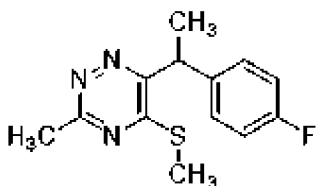
[0405] К раствору 3,5-дихлор-6-(4-фторбензил)-1,2,4-триазина (7,3 г, 28,29 ммоль) в THF (70 мл) осторожно добавляли раствор 20% NaSMe водн. (14,87 г, 42,44 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, а затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента EtOAc/петролейного эфира (0:100-10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (5,2 г, 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 2,57 (с, 3 H), 4,23 (с, 2 H), 7,00 (т, $J=8,5$ Гц, 2 H), 7,23-7,32 (м, 2 H).

[0406] ПОЛУЧЕНИЕ 45: 6-(4-фторбензил)-3-метил-5-(метилтио)-1,2,4-триазин



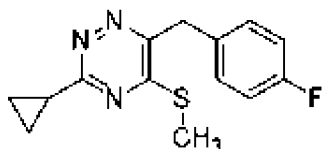
[0407] К смеси 3-хлор-6-(4-фторбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (4 г, 14,83 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,71 г, 1,48 ммоль) в THF (40 мл) добавляли 2 М раствор триметилалюминия в толуоле (18,54 мл, 37,08 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 6 часов в атмосфере N_2 , а затем гасили водой (50 мл), подкисляли до pH 3~4 при помощи 4,0 н водн. раствора HCl и экстрагировали **EtOAc** (300 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (**ISCO® колонка 40 г SepaFlash®**) с применением градиента **EtOAc/петролейного эфира** (0:100-10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (3,1 г, 52%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 2,52 (с, 3 H), 2,74 (с, 3 H), 4,22 (с, 2 H), 6,94-7,01 (м, 2 H), 7,27-7,31 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250,2.

[0408] ПОЛУЧЕНИЕ 46: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-(метилтио)-1,2,4-триазин



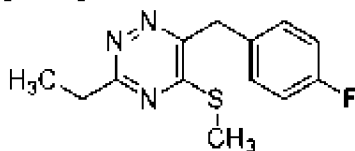
[0409] К раствору 6-(4-фторбензил)-3-метил-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (2,85 г, 11,43 ммоль) в THF (60 мл) по каплям добавляли 1 М LiHMDS в THF (13,72 мл, 13,72 ммоль) при -78°C . Раствор перемешивали в течение 30 минут при -78°C . Далее добавляли йодметан (3,24 г, 22,86 ммоль, 1,42 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов, а затем гасили осторожным добавлением насыщенного NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали **EtOAc** (500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO® колонка 40 г SepaFlash®) с применением градиента EtOAc/петролейного эфира (0:100-10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде красного масла (1,3 г, 43%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,76 (д, $J=7,1$ Гц, 3 Н), 2,49 (с, 3 Н), 2,73 (с, 3 Н), 4,33 (к, $J=6,9$ Гц, 1 Н), 6,97 (т, $J=8,7$ Гц, 2 Н), 7,29 (дд, $J=8,6, 5,5$ Гц, 2 Н).

[0410] ПОЛУЧЕНИЕ 47: 3-циклопропил-6-(4-фторбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазин



[0411] Смесь 3-хлор-6-(4-фторбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (100 мг, 344,79 мкмоль), циклопропилбороновой кислоты (44,43 мг, 517,19 мкмоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (28,16 мг, 34,48 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1 М, 1,03 мл) в толуоле (7 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали **EtOAc** (15 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO® колонка 4 г SepaFlash®) с применением градиента EtOAc/петролейного эфира (0:100-15:85) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (30,0 мг, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,06-1,20 (м, 4 Н), 2,37 (уш. с, 1 Н), 2,47 (с, 3 Н), 4,19 (с, 2 Н), 6,97 (т, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 7,29 (уш. с, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276,0.

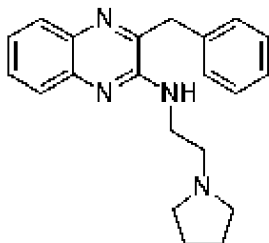
[0412] ПОЛУЧЕНИЕ 48: 3-этил-6-(4-фторбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазин



[0413] К смеси 3-хлор-6-(4-фторбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (250 мг, 926,85 мкмоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75,69 мг, 92,69 мкмоль) в диоксане (7 мл) добавляли 1 М диэтилцинк в толуоле (926,9 мкл, 926,9 мкмоль) при 25°C . Смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 , а затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали **EtOAc** (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO® колонка 12 г SepaFlash®) с применением градиента

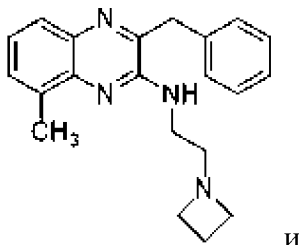
EtOAc/петролейного эфира (0:100-10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (160,0 мг, 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,40 (т, $J=7,6$ Гц, 3 Н), 2,54 (с, 3 Н), 3,03 (к, $J=7,6$ Гц, 2 Н), 4,22 (с, 2 Н), 6,96-7,02 (м, 2 Н), 7,28-7,34 (м, 2 Н).

[0414] ПРИМЕР 1: 3-бензил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)хиноксалин-2-амин



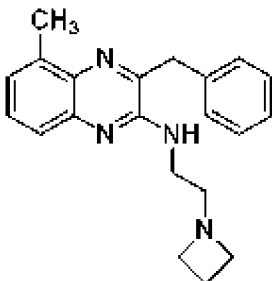
[0415] В сосуд для микроволнового облучения объемом 10 мл добавляли 2-бензил-3-хлорхиноксалин (0,065 г, 0,255 ммоль) и 2-(пирролидин-1-ил)этанамин (0,087 г, 0,766 ммоль) в NMP (3 мл). Смесь нагревали при 150°C в течение 2 часов в микроволновом реакторе Biotage®, а затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 75 мм колонка) с применением градиента 10-35% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (0,063 г, 74%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,90-2,16 (м, 4 Н), 3,02 (уш. с, 2 Н), 3,45-3,53 (м, 2 Н), 3,67 (уш. с, 2 Н), 3,86-3,92 (м, 2 Н), 4,27-4,33 (м, 2 Н), 7,20-7,34 (м, 5 Н), 7,44 (ддд, $J=8,34, 6,95, 1,39$ Гц, 1 Н), 7,56-7,64 (м, 1 Н), 7,66-7,71 (м, 1 Н), 7,85 (дд, $J=8,34, 1,01$ Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333,2.

[0416] ПРИМЕР 2: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-бензил-8-метилхиноксалин-2-амин

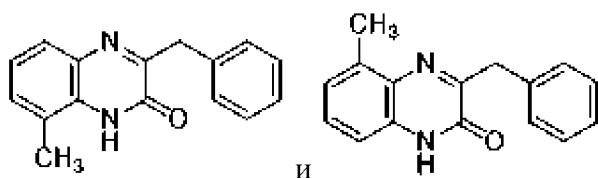


и

[0417] ПРИМЕР 3: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-бензил-5-метилхиноксалин-2-амин

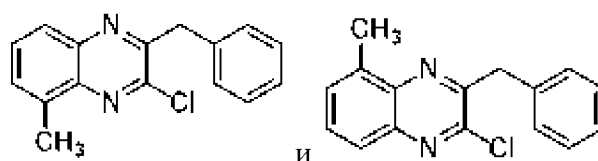


[0418] СТАДИЯ А: 3-бензил-8-метилхиноксалин-2(1H)-он и 3-бензил-5-метилхиноксалин-2(1H)-он



[0419] Смесь 3-метилбензол-1,2-диамина (3 г, 24,56 ммоль) и 2-оксо-3-фенилпропановой кислоты (4,03 г, 24,56 ммоль) в этаноле (70 мл) нагревали с обратным холодильником всю ночь, а затем охлаждали до 0°C. Твердый осадок фильтровали, промывали холодным этанолом и сушили с получением смеси указанных в заголовке соединений в виде не совсем белого твердого вещества (5,1 г, 83%), которое использовали без дополнительной очистки.

[0420] СТАДИЯ В: 2-бензил-3-хлор-5-метилхиноксалин и 3-бензил-2-хлор-5-метилхиноксалин



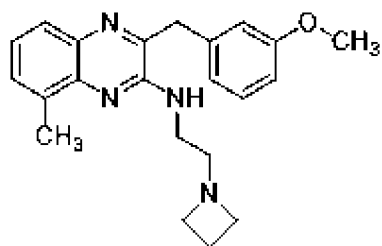
[0421] К смеси 3-бензил-8-метилхиноксалин-2(1H)-она и 3-бензил-5-метилхиноксалин-2(1H)-она (1 г, 4 ммоль) добавляли POCl_3 (6,13 г, 40 ммоль). Полученный раствор нагревали при 120°C в течение 3 часов, а затем охлаждали до 0°C. По каплям добавляли холодную воду и серый твердый осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением смеси указанных в заголовке соединений (0,2 г, 19%), которую использовали без дополнительной очистки.

[0422] СТАДИЯ С: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-бензил-8-метилхиноксалин-2-амин и N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-бензил-5-метилхиноксалин-2-амин

[0423] В сосуд для микроволнового облучения объемом 10 мл добавляли смесь 2-бензил-3-хлор-5-метилхиноксалина и 3-бензил-2-хлор-5-метилхиноксалина (40 мг, 0,149 ммоль) и 2-(азетидин-1-ил)этанамин (0,045 г, 0,447 ммоль) в ДМСО (3 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 4 часов в микроволновом реакторе Biotage®, а затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 75 мм колонка) с применением градиента 10-35% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением двух региоизомеров. Региоизомер с ранним элюированием был обозначен как TFA соль N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-бензил-8-метилхиноксалин-2-амин и получали в виде светло-коричневого масла (11 мг, 22%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 2,28 (дтт, $J=11,87, 9,47, 9,47, 4,93, 4,93$ Гц, 1 H), 2,40-2,54 (м, 1 H), 2,65 (с, 3 H), 3,54 (т, $J=5,68$ Гц, 2 H), 3,79 (т, $J=5,68$ Гц, 2 H), 3,91-4,08 (м, 4 H), 4,27-4,31 (м, 2 H), 7,19-7,36 (м, 6 H), 7,44-7,49 (м, 1 H), 7,67-7,72 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333,2. Региоизомер с поздним элюированием был обозначен как TFA соль N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-бензил-5-метилхиноксалин-2-амин и получали в виде светло-коричневого масла (14 мг, 28%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 2,30-2,58 (м, 2 H), 2,63 (с, 3 H), 3,44-3,51 (м, 2 H), 3,72-3,80

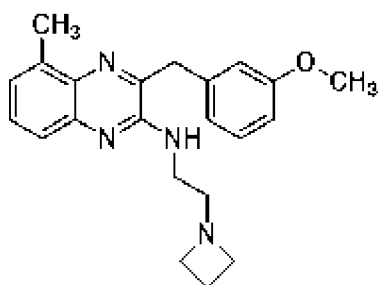
(м, 2 Н), 3,96-4,10 (м, 2 Н), 4,12-4,24 (м, 2 Н), 4,27 (с, 2 Н), 7,17-7,35 (м, 6 Н), 7,42-7,49 (м, 1 Н), 7,50-7,56 (м, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 333,2.

[0424] ПРИМЕР 4: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-(3-метоксибензил)-8-метилхиноксалин-2-амин



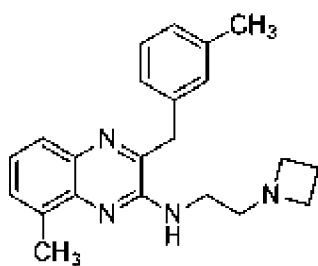
и

[0425] ПРИМЕР 5: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-(3-метоксибензил)-5-метилхиноксалин-2-амин



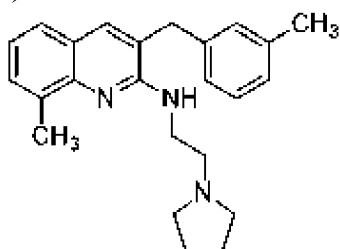
[0426] Указанные в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 2 и ПРИМЕРЕ 3 с применением 3-(3-метоксифенил)-2-оксопропановой кислоты на СТАДИИ А вместо 2-оксо-3-фенилпропановой кислоты. Продукты очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 75 мм колонка) с применением градиента 10-35% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением двух региоизомеров. Региоизомер с более ранним элюированием был обозначен как TFA соль N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-(3-метоксибензил)-8-метилхиноксалин-2-амин и получали в виде светло-коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 2,29 (дтт, $J=11,87, 9,44, 9,44, 4,83, 4,83$ Гц, 1 Н), 2,48 (д квин., $J=11,87, 9,28, 9,28, 9,28, 9,28$ Гц, 1 Н), 2,65 (с, 3 Н), 3,54 (т, $J=5,68$ Гц, 2 Н), 3,72-3,75 (м, 3 Н), 3,79 (т, $J=5,68$ Гц, 2 Н), 3,92-4,10 (м, 4 Н), 4,23-4,28 (м, 2 Н), 6,76-6,85 (м, 3 Н), 7,20 (т, $J=7,96$ Гц, 1 Н), 7,34 (дд, $J=8,21, 7,20$ Гц, 1 Н), 7,44-7,50 (м, 1 Н), 7,70 (дд, $J=8,34, 0,76$ Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 363,5. Региоизомер с поздним элюированием был обозначен как TFA соль N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-(3-метоксибензил)-5-метилхиноксалин-2-амин и получали в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 2,29-2,43 (м, 1 Н), 2,45-2,58 (м, 1 Н), 2,65 (с, 3 Н), 3,45-3,51 (м, 2 Н), 3,73-3,79 (м, 5 Н), 4,03 (к, $J=9,85$ Гц, 2 Н), 4,15-4,23 (м, 2 Н), 4,25 (с, 2 Н), 6,79 (дд, $J=7,96, 2,15$ Гц, 1 Н), 6,83-6,90 (м, 2 Н), 7,20 (т, $J=7,83$ Гц, 1 Н), 7,26-7,30 (м, 1 Н), 7,43-7,49 (м, 1 Н), 7,51-7,56 (м, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 363,5.

[0427] ПРИМЕР 6: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-8-метил-3-(3-метилбензил)хиноксалин-2-амин

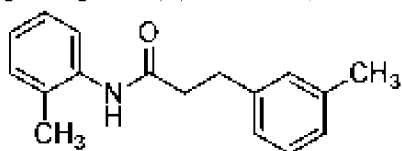


[0428] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 2 и ПРИМЕРЕ 3 с применением 2-оксо-3-(*мета*-толил)пропановой кислоты на СТАДИИ А вместо 2-оксо-3-фенилпропановой кислоты. Очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ получали только один чистый изомер, который был обозначен как ТФА соль N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-8-метил-3-(3-метилбензил)хиноксалин-2-амин и получали в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 2,25-2,33 (м, 4 Н), 2,42-2,51 (м, 1 Н), 2,64-2,67 (м, 3 Н), 3,34 (с, 2 Н), 3,53 (т, $J=5,68$ Гц, 2 Н), 3,79 (т, $J=5,68$ Гц, 2 Н), 3,91-4,06 (м, 4 Н), 4,25 (с, 2 Н), 6,99-7,08 (м, 3 Н), 7,14-7,21 (м, 1 Н), 7,30-7,37 (м, 1 Н), 7,47 (д, $J=6,82$ Гц, 1 Н), 7,68-7,72 (м, 1 Н).

[0429] ПРИМЕР 7: 8-метил-3-(3-метилбензил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)хинолин-2-амин

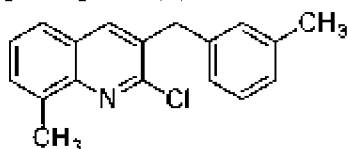


[0430] СТАДИЯ А: 3-(*мета*-толил)-N-(*орто*-толил)пропанамид



[0431] Смесь 3-(*мета*-толил)пропановой кислоты (0,589 г, 3,59 ммоль), *орто*-толуидина (0,461 г, 4,30 ммоль) и DIPEA (1,867 мл, 1,391 г, 10,76 ммоль) в DMF обрабатывали ТЗР (1,712 г, 5,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученное масло очищали методом колоночной флэш-хроматографии с применением градиента 0-100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,487 г, 53,6%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254,2.

[0432] СТАДИЯ В: 2-хлор-8-метил-3-(3-метилбензил)хинолин

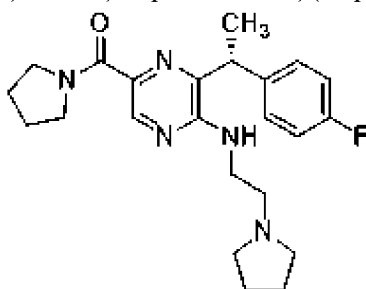


[0433] В круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую DMF (0,447 мл) при 0°C, по каплям добавляли POCl₃. Далее в колбу добавляли одну порцию 3-(*мета*-толил)-N-(*орто*-толил)пропанамид добавляли при комнатной температуре. Полученное вязкое масло нагревали при 80°C всю ночь. Избыток POCl₃ удаляли на ротаторном испарителе и продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии с применением градиента 0-100% EtOAc в гептанах с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 2%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 282,3.

[0434] СТАДИЯ С: 8-метил-3-(3-метилбензил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)хинолин-2-амин

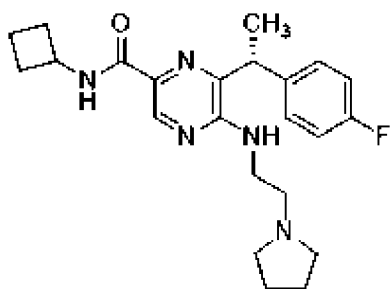
[0435] К 2-хлор-8-метил-3-(3-метилбензил)хинолину (9 мг, 0,032 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли 2-(пирролидин-1-ил)этанамин (10,94 мг, 0,096 ммоль). Раствор нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 часа, а затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 75 мм колонка) с применением градиента 25-50% ACN (0,035%TFA) в воде (0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачной пленки (2 мг, 18%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,76-1,83 (м, 4 H), 2,30 (с, 3 H), 2,56-2,63 (м, 7 H), 2,79 (т, J=6,69 Гц, 2 H), 3,34 (с, 1 H), 3,73 (т, J=6,69 Гц, 2 H), 3,93 (с, 2 H), 7,00-7,08 (м, 4 H), 7,17-7,23 (м, 1 H), 7,33 (дд, J=14,27, 7,45 Гц, 2 H), 7,48 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 360,3.

[0436] ПРИМЕР 8: (R)-(6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон



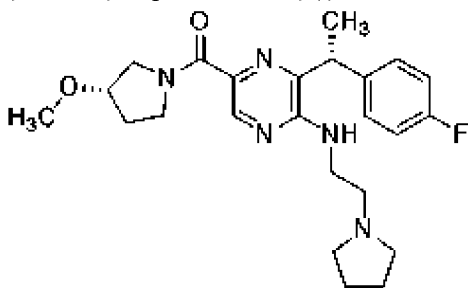
[0437] К раствору (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и HATU (15,91 мг, 0,042 ммоль) в DMF (419 мкл) добавляли DIPEA (14,62 мкл, 0,084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее добавляли пирролидин (4,46 мг, 0,063 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде белой пленки (18 мг, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,66 (д, J=6,88 Гц, 3 H), 1,89-2,01 (м, 6 H), 2,11 (уш. дд, J=6,42, 2,57 Гц, 2 H), 2,95-3,12 (м, 2 H), 3,38-3,47 (м, 2 H), 3,61-3,71 (м, 4 H), 3,72-3,84 (м, 2 H), 3,86-3,92 (м, 2 H), 4,34 (к, J=6,88 Гц, 1 H), 7,00-7,09 (м, 2 H), 7,24-7,32 (м, 2 H), 8,54 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 412,1.

[0438] ПРИМЕР 9: (R)-N-циклобутил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



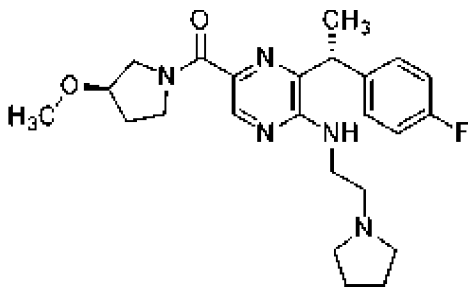
[0439] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и циклобутанамина (4,46 мг, 0,063 ммоль) и получали в виде белой пленки (16 мг, 72,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,72 (д, $J=6,97$ Гц, 3 H), 1,80-1,89 (м, 2 H), 1,94-2,04 (м, 2 H), 2,07-2,21 (м, 4 H), 2,36-2,46 (м, 2 H), 2,95-3,11 (м, 2 H), 3,40 (тд, $J=5,89$, 1,97 Гц, 2 H), 3,58-3,69 (м, 2 H), 3,74-3,89 (м, 2 H), 4,33 (к, $J=6,97$ Гц, 1 H), 4,53 (квин., $J=8,30$ Гц, 1 H), 7,00-7,12 (м, 2 H), 7,27-7,37 (м, 2 H), 8,62 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412,1.

[0440] ПРИМЕР 10: (6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метанон



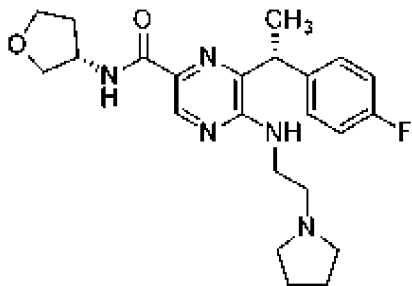
[0441] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и (S)-3-метоксипирролидина (6,35 мг, 0,063 ммоль) и получали в виде бесцветной пленки (5,4 мг, 23,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,54 (дд, $J=6,88$, 3,30 Гц, 3 H), 1,77-1,91 (м, 3 H), 1,94-2,10 (м, 3 H), 2,80-3,03 (м, 2 H), 3,18 (с, 1 H), 3,27 (с, 1 H), 3,28-3,36 (м, 2 H), 3,45-3,60 (м, 3 H), 3,62-3,74 (м, 3 H), 3,75-3,87 (м, 2 H), 3,89-3,99 (м, 1 H), 4,24 (дк, $J=9,65$, 6,93 Гц, 1 H), 6,85-6,98 (м, 2 H), 7,09-7,23 (м, 2 H), 8,43 (д, $J=3,85$ Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,1.

[0442] ПРИМЕР 11: (6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метанон



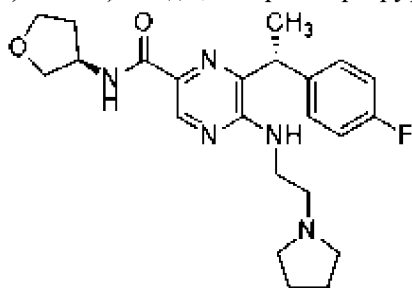
[0443] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и (R)-3-метоксипирролидина (6,35 мг, 0,063 ммоль) и получали в виде бесцветной пленки (5,8 мг, 24,9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,67 (т, $J=6,46$ Гц, 3 H), 1,88-2,05 (м, 3 H), 2,07-2,23 (м, 3 H), 2,90-3,17 (м, 2 H), 3,38-3,46 (м, 3 H), 3,56-3,72 (м, 3 H), 3,74-3,91 (м, 3 H), 3,93-4,13 (м, 3 H), 4,30-4,43 (м, 1 H), 7,03 (т, $J=8,76$ Гц, 2 H), 7,23-7,31 (м, 2 H), 8,56 (д, $J=3,94$ Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,1.

[0444] ПРИМЕР 12: 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамид



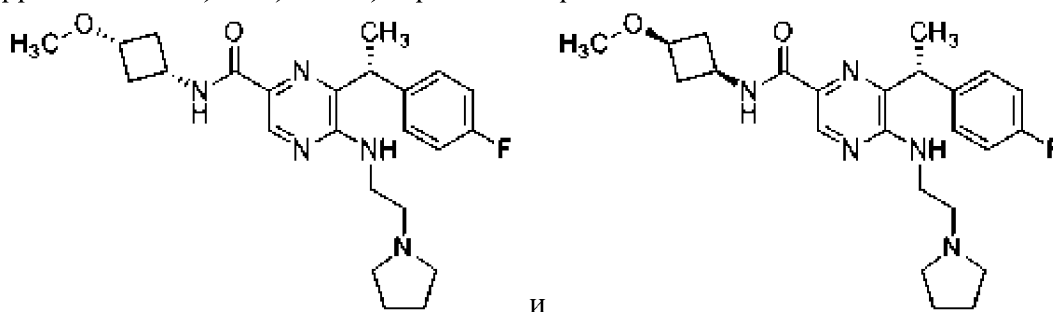
[0445] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-амин (4,74 мг, 0,054 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (5,8 мг, 25,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,69 (д, $J=6,97$ Гц, 3 H), 1,91-2,03 (м, 3 H), 2,06-2,19 (м, 2 H), 2,28-2,45 (м, 1 H), 2,87-3,13 (м, 2 H), 3,41 (тд, $J=5,75$, 3,26 Гц, 2 H), 3,53-3,70 (м, 2 H), 3,73-3,90 (м, 4 H), 3,93-4,07 (м, 2 H), 4,33 (к, $J=6,85$ Гц, 1 H), 4,57-4,65 (м, 1 H), 7,05 (т, $J=8,71$ Гц, 2 H), 7,30 (дд, $J=8,53$, 5,41 Гц, 2 H), 8,63 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428,1.

[0446] ПРИМЕР 13: 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамид



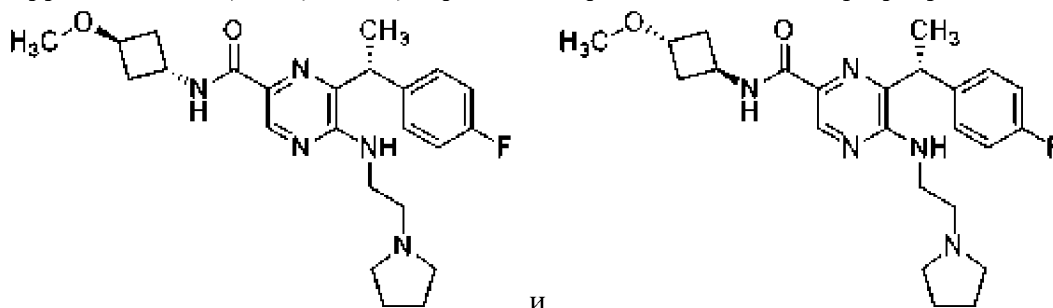
[0447] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и (R)-тетрагидрофуран-3-амин (4,74 мг, 0,054 ммоль) и получали в виде белой пленки (6,3 мг, 27,8%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,69 (д, $J=6,97$ Гц, 3 H), 1,90-2,02 (м, 3 H), 2,11 (уш. д, $J=2,75$ Гц, 2 H), 2,36 (дк, $J=13,11$, 7,55 Гц, 1 H), 2,91-3,13 (м, 2 H), 3,41 (тд, $J=5,89$, 3,07 Гц, 2 H), 3,57-3,72 (м, 2 H), 3,73-3,91 (м, 4 H), 3,92-4,04 (м, 2 H), 4,33 (к, $J=6,91$ Гц, 1 H), 4,62 (ддт, $J=7,45$, 5,69, 3,75, 3,75 Гц, 1 H), 6,99-7,13 (м, 2 H), 7,26-7,35 (м, 2 H), 8,63 (с, 1 H).

[0448] ПРИМЕР 14: 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-N-(*цис*-3-метоксициклобутил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



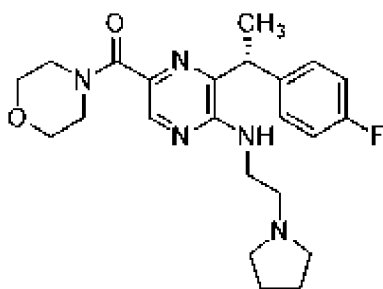
[0449] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и *цис*-3-метоксициклобутан-1-амин гидрохлорида (5,76 мг, 0,042 ммоль) и получали в виде белой пленки (8 мг, 34,4%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,72 (д, $J=6,88$ Гц, 3 H), 1,92-2,04 (м, 4 H), 2,10 (уш. д, $J=3,03$ Гц, 2 H), 2,75-2,86 (м, 2 H), 2,91-3,09 (м, 2 H), 3,30 (с, 3 H), 3,37-3,47 (м, 2 H), 3,55-3,71 (м, 2 H), 3,74-3,91 (м, 3 H), 4,11-4,22 (м, 1 H), 4,33 (к, $J=6,82$ Гц, 1 H), 7,00-7,11 (м, 2 H), 7,28-7,37 (м, 2 H), 8,61 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,1.

[0450] ПРИМЕР 15: 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-N-(*транс*-3-метоксициклобутил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат



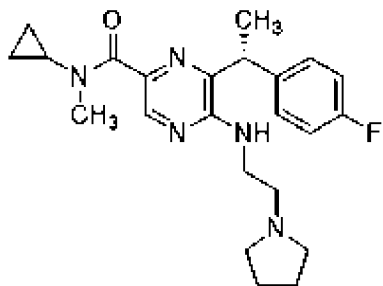
[0451] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 8 с использованием (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и *транс*-3-метоксициклобутан-1-амин гидрохлорида (8,06 мг, 0,059 ммоль) и получали в виде бесцветной пленки (6,8 мг, 29,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,72 (д, $J=6,88$ Гц, 3 H), 1,88-2,01 (м, 2 H), 2,04-2,19 (м, 2 H), 2,29-2,41 (м, 2 H), 2,42-2,52 (м, 2 H), 2,90-3,12 (м, 2 H), 3,30 (с, 2 H), 3,38-3,48 (м, 2 H), 3,51-3,69 (м, 2 H), 3,72-3,97 (м, 2 H), 4,10 (тт, $J=6,76$, 3,60 Гц, 1 H), 4,34 (к, $J=6,88$ Гц, 1 H), 4,53-4,68 (м, 1 H), 6,94-7,16 (м, 2 H), 7,26-7,41 (м, 2 H), 8,61 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,1.

[0452] ПРИМЕР 16: (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-ил)(морфолино)метанон



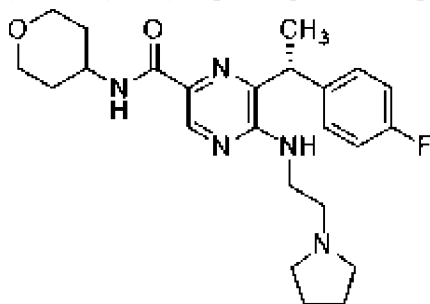
[0453] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и морфолина (5,5 мг, 0,059 ммоль) и получали в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,58 (д, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,71-1,74 (м, 4 H), 2,28-2,36 (м, 2 H), 2,39-2,51 (м, 3 H), 2,63-2,71 (м, 1 H), 3,26-3,45 (м, 2 H), 3,72-4,05 (м, 9 H), 5,55 (уш. с, 1 H), 6,92-7,00 (м, 2 H), 7,06-7,15 (м, 2 H), 8,52 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428,3.

[0454] ПРИМЕР 17: (R)-N-циклопропил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



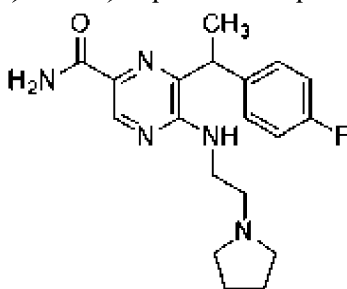
[0455] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и N-метилциклопропанамина (4,1 мг, 0,059 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 0,38-0,74 (м, 4 H), 1,58 (уш. д, $J=7,1$ Гц, 3 H), 1,66-1,77 (м, 4 H), 2,23-2,34 (м, 2 H), 2,35-2,48 (м, 3 H), 2,62-2,73 (м, 1 H), 3,14 (уш. с, 3 H), 3,29 (тд, $J=8,4$, 4,0 Гц, 2 H), 3,33-3,44 (м, 1 H), 3,92-4,04 (м, 1 H), 5,45 (уш. с, 1 H), 6,94 (уш. т, $J=8,6$ Гц, 2 H), 7,04-7,17 (м, 2 H), 8,41 (уш. д, $J=0,9$ Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412,1.

[0456] ПРИМЕР 18: (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамид



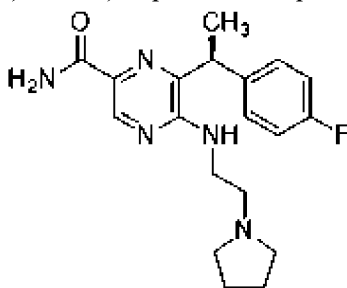
[0457] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,042 ммоль) и тетрагидро-2Н-пиран-4-амина (6,0 мг, 0,059 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,64 (уш. с, 5 Н), 1,68-1,76 (м, 4 Н), 1,95-2,07 (м, 2 Н), 2,24-2,33 (м, 2 Н), 2,36-2,47 (м, 3 Н), 2,64 (ддд, $J=12,2, 7,8, 4,7$ Гц, 1 Н), 3,22-3,44 (м, 2 Н), 3,50-3,63 (м, 2 Н), 3,99 (уш. д, $J=7,3$ Гц, 3 Н), 4,12-4,26 (м, 1 Н), 5,59 (уш. с, 1 Н), 6,90-7,01 (м, 2 Н), 7,04-7,17 (м, 2 Н), 7,53 (уш. д, $J=7,9$ Гц, 1 Н), 8,74 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,2.

[0458] ПРИМЕР 19: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



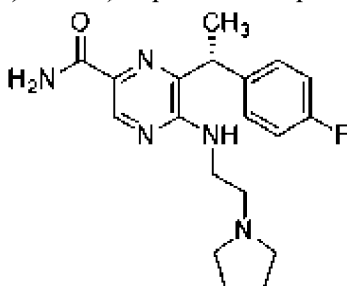
[0459] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (30 мг, 0,065 ммоль) и аммония гидроксида (3,81 мкл, 0,098 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,69 (д, $J=6,83$ Гц, 3 Н), 1,86-1,99 (м, 2 Н), 2,08 (тк, $J=7,83, 4,06$ Гц, 2 Н), 2,87-2,96 (м, 1 Н), 2,98-3,09 (м, 1 Н), 3,34-3,45 (м, 2 Н), 3,53-3,67 (м, 2 Н), 3,71-3,88 (м, 2 Н), 4,29 (к, $J=6,83$ Гц, 1 Н), 6,94-7,06 (м, 2 Н), 7,24-7,37 (м, 2 Н), 8,64 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358,1.

[0460] ПРИМЕР 20: (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



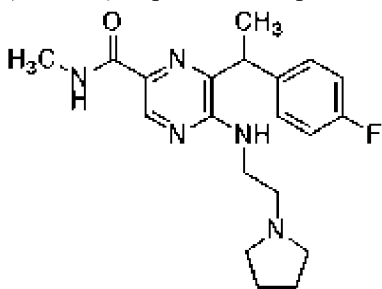
и

[0461] ПРИМЕР 21: (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



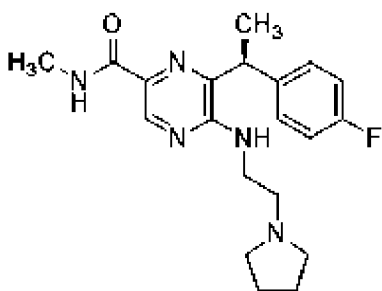
[0462] **Рацемат** 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамида 2,2,2-трифторацетат (21 мг) расщепляли методом хирального СФХ разделения (AD-H колонка, 25% MeOH+20 mM NH₄OH) с получением двух энантиомеров. Энантиомер с ранним элюированием представлял собой (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид (8,0 мг, 40%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,66 (д, J=6,83 Гц, 3 H), 1,76 (уш. т, J=6,22 Гц, 4 H), 2,40-2,50 (м, 4 H), 2,56 (дт, J=12,33, 6,28 Гц, 1 H), 2,62-2,74 (м, 1 H), 3,54 (тд, J=6,47, 1,46 Гц, 2 H), 4,26 (к, J=6,83 Гц, 1 H), 6,94-7,07 (м, 2 H), 7,20-7,31 (м, 2 H), 8,58 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 358,1. Энантиомер с поздним элюированием представлял собой (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид (3,2 мг, 16%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,66 (д, J=6,83 Гц, 3 H), 1,77 (уш. т, J=6,10 Гц, 4 H), 2,41-2,50 (м, 4 H), 2,53-2,60 (м, 1 H), 2,67 (дт, J=12,45, 6,47 Гц, 1 H), 3,54 (тд, J=6,47, 1,22 Гц, 2 H), 4,26 (к, J=6,75 Гц, 1 H), 6,90-7,06 (м, 2 H), 7,20-7,30 (м, 2 H), 8,58 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 358,1.

[0463] **ПРИМЕР 22:** 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



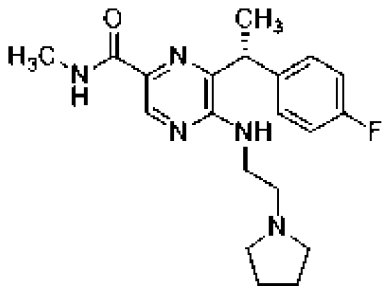
[0464] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (30 мг, 0,065 ммоль) и метанамина (12,19 мкл, 0,098 ммоль). Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19 мг, 59,9%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,70 (д, J=6,83 Гц, 3 H), 1,85-1,98 (м, 2 H), 2,00-2,15 (м, 2 H), 2,86-2,96 (м, 1 H), 2,97-3,10 (м, 4 H), 3,34-3,47 (м, 2 H), 3,52-3,68 (м, 2 H), 3,69-3,87 (м, 2 H), 4,28 (к, J=6,83 Гц, 1 H), 6,97-7,05 (м, 2 H), 7,24-7,34 (м, 2 H), 8,61 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 372,1.

[0465] **ПРИМЕР 23:** (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



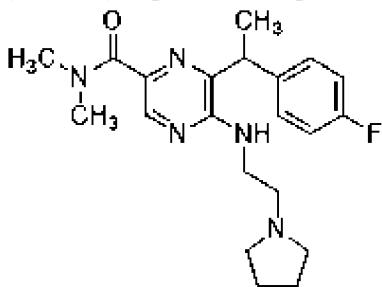
и

[0466] ПРИМЕР 24: (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамида



[0467] Рацемат 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамида 2,2,2-трифторацетат (19 мг) расщепляли методом хирального СФХ разделения (AD-H колонка, 17% MeOH+20 mM NH₄OH) с получением двух энантиомеров. Энантиомер с ранним элюированием представлял собой (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамида (5,1 мг, 26,8%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,67 (д, J=6,83 Гц, 3 H), 1,74-1,81 (м, 4 H), 2,40-2,49 (м, 4 H), 2,54 (дт, J=12,14, 6,25 Гц, 1 H), 2,63-2,74 (м, 1 H), 2,97 (с, 3 H), 3,49-3,56 (м, 2 H), 4,25 (к, J=6,83 Гц, 1 H), 6,96-7,06 (м, 2 H), 7,24-7,31 (м, 2 H), 8,55 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 372,1. Энантиомер с поздним элюированием представлял собой (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамида (3,7 мг, 19,5%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,66 (д, J=6,83 Гц, 3 H), 1,77 (уш. т, J=6,10 Гц, 4 H), 2,42-2,50 (м, 4 H), 2,55 (дт, J=12,26, 6,19 Гц, 1 H), 2,67 (дт, J=12,45, 6,47 Гц, 1 H), 3,54 (тд, J=6,47, 1,22 Гц, 2 H), 4,26 (к, J=6,75 Гц, 1 H), 7,01 (т, J=8,66 Гц, 2 H), 7,20-7,30 (м, 2 H), 8,58 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 372,1.

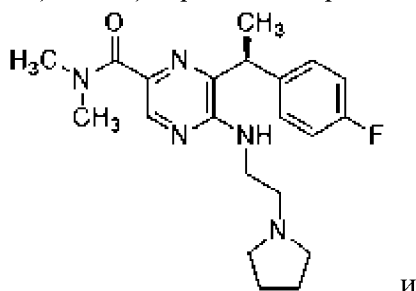
[0468] ПРИМЕР 25: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамида



[0469] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 8 с использованием 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (30 мг, 0,065 ммоль) и диметиламина (32,6 мкл, 0,065 ммоль).

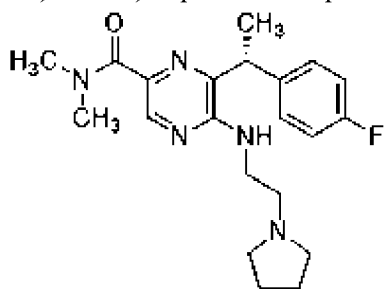
Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19 мг, 58,3%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,63 (д, $J=6,83$ Гц, 3 H), 1,89-2,00 (м, 2 H), 2,03-2,14 (м, 2 H), 2,88-2,98 (м, 1 H), 3,00-3,06 (м, 1 H), 3,12 (с, 3 H), 3,23 (с, 3 H), 3,36-3,43 (м, 2 H), 3,56-3,69 (м, 2 H), 3,70-3,86 (м, 2 H), 4,30 (к, $J=6,83$ Гц, 1 H), 6,93-7,05 (м, 2 H), 7,18-7,31 (м, 2 H), 8,34 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,1.

[0470] ПРИМЕР 26: (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



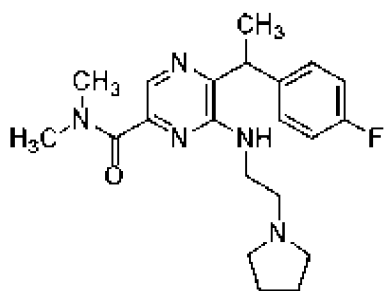
и

[0471] ПРИМЕР 27: (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



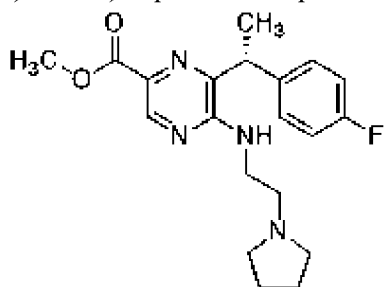
[0472] Рацемат 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид (19 мг NH_4OH гидроксид) с получением двух энантиомеров. Энантиомер с ранним элюированием представлял собой ((S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид (3,8 мг, 20%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,61 (д, $J=6,83$ Гц, 3 H), 1,59-1,63 (м, 1 H), 1,77 (уш. т, $J=6,22$ Гц, 4 H), 2,45-2,53 (м, 4 H), 2,56-2,63 (м, 1 H), 2,70 (дт, $J=12,26$, 6,44 Гц, 1 H), 3,11 (с, 3 H), 3,25 (с, 3 H), 3,53 (тд, $J=6,53$, 2,32 Гц, 2 H), 4,27 (к, $J=6,83$ Гц, 1 H), 7,00 (т, $J=8,66$ Гц, 2 H), 7,21-7,29 (м, 2 H), 8,30 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,1. Энантиомер с поздним элюированием представлял собой (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид (3,5 мг, 18%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,61 (д, $J=7,08$ Гц, 4 H), 1,77 (уш. т, $J=6,22$ Гц, 4 H), 2,43-2,52 (м, 4 H), 2,57 (дт, $J=12,33$, 6,28 Гц, 1 H), 2,64-2,72 (м, 1 H), 3,11 (с, 4 H), 3,26 (с, 3 H), 3,53 (тд, $J=6,53$, 2,07 Гц, 2 H), 4,27 (к, $J=6,83$ Гц, 1 H), 6,96-7,05 (м, 2 H), 7,18-7,28 (м, 2 H), 8,30 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,1.

[0473] ПРИМЕР 28: 5-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



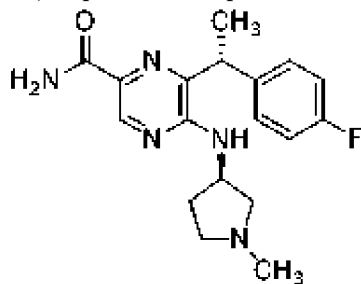
[0474] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 8 с применением 6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)винил)пиразин-2-карбоновой кислоты (80 мг, 287,08 мкмоль) и N-метилметанамина хлоридаводорода (52,61 мкл, 46,82 мг, 574,16 мкмоль), который получали в виде светло-желтого масла (15,1 мг, 74,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,63 (д, $J=7,03$ Гц, 3 H), 1,80 (уш. с, 4 H), 2,52 (уш. с, 4 H), 2,70 (уш. д, $J=5,77$ Гц, 2 H), 3,12 (д, $J=2,51$ Гц, 6 H), 3,45-3,56 (м, 2 H), 4,29 (д, $J=6,78$ Гц, 1 H), 7,02 (т, $J=8,78$ Гц, 2 H), 7,27 (дд, $J=8,53, 5,52$ Гц, 2 H), 7,98 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,2.

[0475] ПРИМЕР 29: метил(R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат



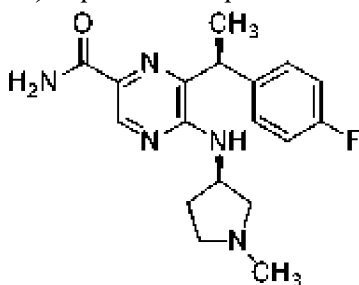
[0476] К раствору (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (51 мг, 0,142 ммоль) в MeOH (2 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,031 мл, 0,427 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 8 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток повторно растворяли в EtOAc (10 мл), промывали насыщенным водн. NaHCO_3 и соевым раствором, и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (NH колонка) с применением градиента 10-80% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (33 мг, 62,3%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373,3.

[0477] ПРИМЕР 30: 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид



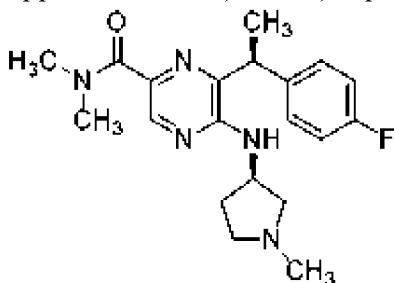
и

[0478] ПРИМЕР 31: 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиазин-2-карбоксамид

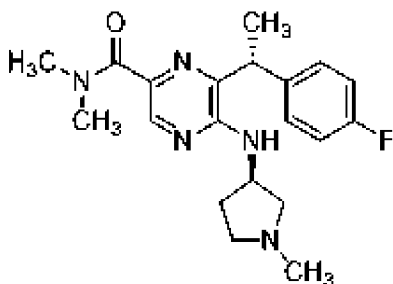


[0479] К раствору 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (45 мг, 0,076 ммоль) в DMF (379 мкл) добавляли HATU (28,8 мг, 0,076 ммоль) и DIPEA (39,7 мкл, 0,227 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее добавляли гидроксид аммония (8,85 мкл, 0,227 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA). Каждое из указанных соединений (диатереоизомеров) получали в виде соли TFA с произвольно заданной стереохимической конфигурацией. ПРИМЕР 30 (7,7 мг, 30%): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,69 (уш. д, $J=6,60$ Гц, 3 H), 2,04-2,21 (м, 1 H), 2,42-2,65 (м, 1 H), 2,77 (уш. с, 1 H), 2,97 (уш. с, 3 H), 3,10-3,28 (м, 1 H), 3,38-3,49 (м, 1 H), 3,58-3,78 (м, 1 H), 3,82-4,02 (м, 1 H), 4,33-4,50 (м, 1 H), 4,62-4,73 (м, 1 H), 7,03 (уш. т, $J=7,70$ Гц, 2 H), 7,31 (дд, $J=8,34$, 5,50 Гц, 2 H), 8,67 (с, 1 H), 8,72 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,1. ПРИМЕР 31 (12 мг, 38%): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,69 (уш. д, $J=6,88$ Гц, 3 H), 2,07-2,22 (м, 1 H), 2,27-2,63 (м, 1 H), 2,29-2,45 (м, 1 H), 2,49-2,49 (м, 1 H), 2,98 (с, 3 H), 3,06-3,23 (м, 1 H), 3,39 (уш. дд, $J=11,37$, 9,08 Гц, 1 H), 3,62-3,78 (м, 1 H), 3,82-4,18 (м, 1 H), 4,28-4,52 (м, 1 H), 4,62-4,74 (м, 1 H), 7,03 (уш. т, $J=8,67$ Гц, 2 H), 7,31 (дд, $J=8,53$, 5,41 Гц, 2 H), 8,66 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,1.

[0480] ПРИМЕР 32: 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиазин-2-карбоксамид

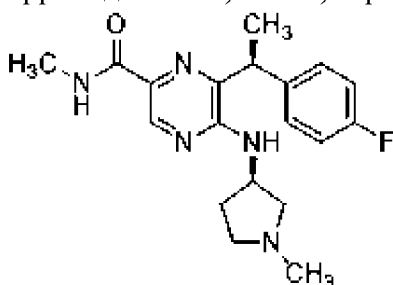


[0481] ПРИМЕР 33: 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиазин-2-карбоксамид

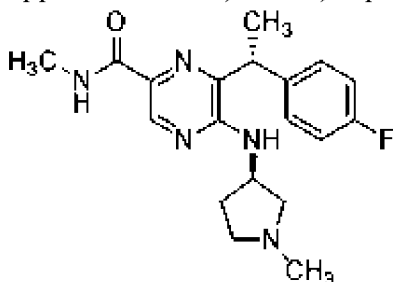


[0482] К раствору 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (45 мг, 0,076 ммоль) в DMF (379 мкл) добавляли HATU (28,8 мг, 0,076 ммоль) и DIPEA (39,7 мкл, 0,227 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее добавляли диметиламин (76 мкл, 0,152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA). Каждое из указанных соединений (диатереоизомеров) получали в виде соли TFA с произвольно заданной стереохимической конфигурацией. ПРИМЕР 32 (5,0 мг, 10%): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,64 (уш. д, $J=6,88$ Гц, 3 H), 2,09-2,27 (м, 1 H), 2,34-2,62 (м, 1 H), 2,98 (с, 3 H), 3,13 (с, 4 H), 3,22 (с, 3 H), 3,39 (уш. дд, $J=11,60, 8,57$ Гц, 1 H), 3,68 (уш. д, $J=11,28$ Гц, 1 H), 3,86-4,18 (м, 1 H), 4,30-4,48 (м, 1 H), 4,61-4,70 (м, 1 H), 7,02 (уш. т, $J=8,57$ Гц, 2 H), 7,24-7,33 (м, 2 H), 8,31-8,40 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,1. ПРИМЕР 33 (5,7 мг, 12%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,64 (уш. д, $J=6,60$ Гц, 3 H), 2,09-2,38 (м, 1 H), 2,43-2,61 (м, 1 H), 2,97 (с, 3 H), 3,14 (с, 4 H), 3,22 (уш. с, 3 H), 3,40-3,50 (м, 1 H), 3,63-3,79 (м, 1 H), 3,81-4,03 (м, 1 H), 4,34-4,51 (м, 1 H), 4,59-4,70 (м, 1 H), 6,96-7,11 (м, 2 H), 7,23-7,32 (м, 2 H), 8,37 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,1.

[0483] ПРИМЕР 34: 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид

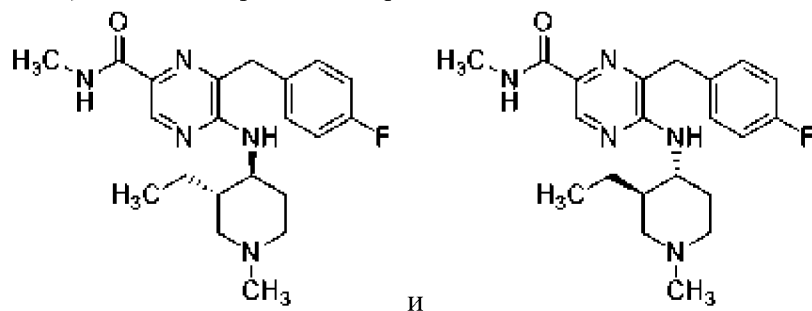


[0484] ПРИМЕР 35: 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид

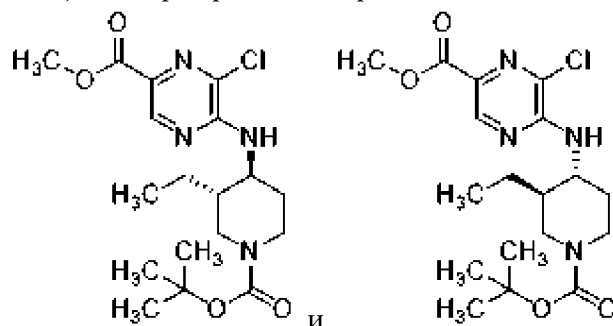


[0485] К раствору 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (45 мг, 0,076 ммоль) в DMF (0,38 мл) добавляли HATU (28,8 мг, 0,076 ммоль) и DIPEA (39,7 мкл, 0,227 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее добавляли метанамин (7,06 мг, 0,227 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA). Каждое из указанных соединений (диатереоизомеров) получали в виде соли TFA с произвольно заданной стереохимической конфигурацией. ПРИМЕР 34 (4 мг, 9%): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,71 (уш. д, $J=6,79$ Гц, 3 H), 2,06-2,23 (м, 1 H), 2,43-2,64 (м, 1 H), 3,07-3,21 (м, 1 H), 3,62-3,79 (м, 1 H), 3,83-4,16 (м, 1 H), 4,29-4,50 (м, 1 H), 4,59-4,73 (м, 1 H), 7,02 (уш. т, $J=8,62$ Гц, 2 H), 7,31 (дд, $J=8,53, 5,50$ Гц, 2 H), 8,54-8,69 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358,1. ПРИМЕР 35 (4 мг, 9%): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,71 (уш. д, $J=6,60$ Гц, 3 H), 2,07-2,20 (м, 1 H), 2,41-2,58 (м, 1 H), 2,92-3,04 (м, 6 H), 3,11-3,25 (м, 1 H), 3,38-3,49 (м, 1 H), 3,59-3,78 (м, 1 H), 3,80-4,01 (м, 1 H), 4,28-4,49 (м, 1 H), 4,58-4,70 (м, 1 H), 6,94-7,10 (м, 2 H), 7,31 (дд, $J=8,39, 5,55$ Гц, 2 H), 8,57-8,70 (м, 1 H). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358,1.

[0486] ПРИМЕР 36: 5-((*транс*-3-этил-1-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-N-метилпиразин-2-карбоксамид



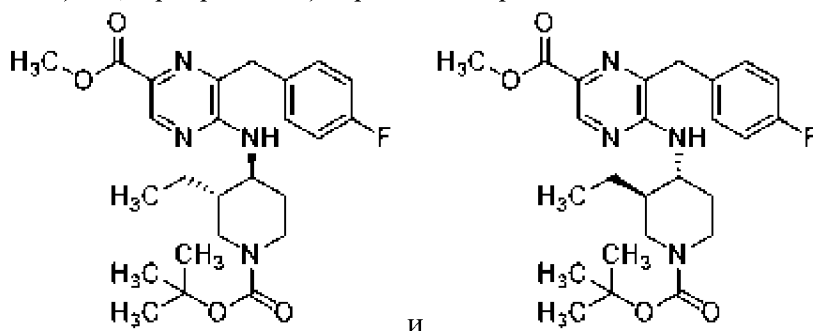
[0487] СТАДИЯ А: метил-5-((*транс*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-этилпиперидин-4-ил)амино)-6-хлорпиразин-2-карбоксилат



[0488] К раствору метил-5,6-дихлорпиразин-2-карбоксилата (127 мг, 0,613 ммоль) в диоксане (6,1 мл) добавляли DIPEA (321 мкл, 1,839 ммоль) и *трет*-бутил-*транс*-4-амино-3-этилпиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,613 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента

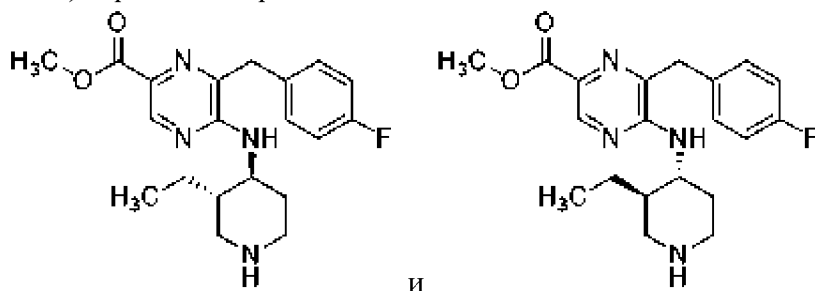
гексана/EtOAc (4:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,120 г, 49,1%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 399,3.

[0489] СТАДИЯ В: метил-5-((*транс*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-этилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)пиразин-2-карбоксилат



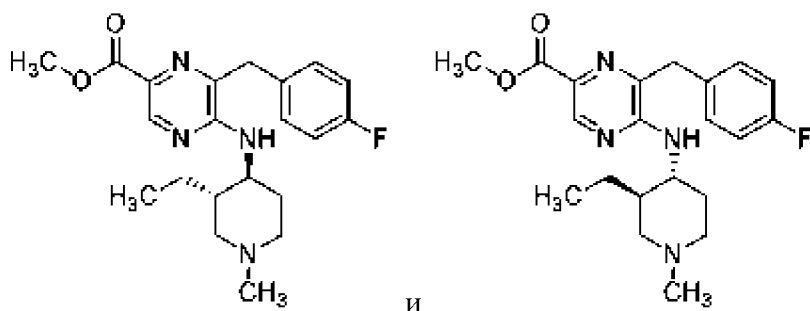
[0490] Смесь метил-5-((*транс*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-этилпиперидин-4-ил)амино)-6-хлорпиразин-2-карбоксилата (120 мг, 0,301 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (128 мг, 0,542 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (22,01 мг, 0,030 ммоль) и Na_2CO_3 (334 мкл, 0,602 ммоль) в диоксане (3,0 мл) дегазировали азотом, а затем нагревали в закупоренной пробирке при 110°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (77 мг, 43,6%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 473,3.

[0491] СТАДИЯ С: метил-5-((*транс*-3-этилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)пиразин-2-карбоксилат



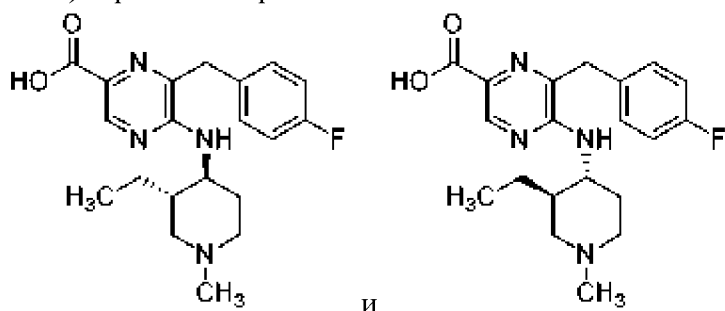
[0492] В круглодонную колбу объемом 75 мл добавляли метил-5-((*транс*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-этилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)пиразин-2-карбоксилата 2,2,2-трифторацетат (77 мг, 0,131 ммоль), хлорид водорода (0,131 мл, 0,525 ммоль) и диоксан (3 мл). Полученный в результате бесцветный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 373,4.

[0493] СТАДИЯ D: метил-5-((*транс*-3-этил-1-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)пиразин-2-карбоксилат



[0494] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли метил-5-((*транс*-3-этилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)пиразин-2-карбоксилат (0,049 г, 0,131 ммоль), формальдегид (0,020 мл, 0,259 ммоль) и метанол (3 мл) с получением бесцветного раствора. Далее добавляли цианотригидроборат натрия (8,23 мг, 0,131 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,4.

[0495] СТАДИЯ Е: 5-((*транс*-3-этил-1-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)пиразин-2-карбоновая кислота



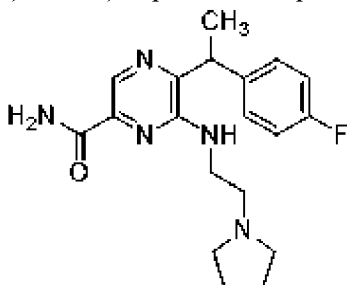
[0496] В грушевидную колбу объемом 125 мл добавляли метил-5-((*транс*-3-этил-1-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)пиразин-2-карбоксилат (0,051 г, 0,131 ммоль), гидроксид лития (0,262 мл, 0,524 ммоль) и диоксан (3 мл). Полученный бесцветный раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373,4.

[0497] СТАДИЯ F: 5-((*транс*-3-этил-1-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-N-метилпиразин-2-карбоксамид

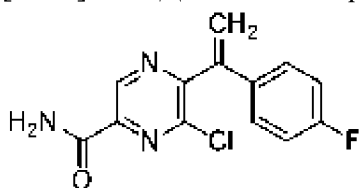
[0498] В сосуд объемом 8 мл добавляли 5-((*транс*-3-этил-1-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)пиразин-2-карбоновую кислоту (16,02 мг, 0,043 ммоль), метанамин (0,043 мл, 0,086 ммоль), NATU (16,35 мг, 0,043 ммоль), DIPEA (0,022 мл, 0,129 ммоль) и DMF (2 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 40-90% водн. ACN (80%, 10 mM NH_4HCO_3) в воде (10 mM NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения (7,6 мг, 45,8%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,66-0,78 (м, 3 H), 0,80-0,93

(м, 1 H), 1,10-1,24 (м, 1 H), 1,43-1,59 (м, 2 H), 1,76 (с, 2 H), 1,87-1,97 (м, 1 H), 2,05-2,14 (м, 1 H), 2,28 (с, 3 H), 2,77-2,88 (м, 1 H), 2,92 (с, 3 H), 3,67-3,84 (м, 1 H), 4,11-4,17 (м, 2 H), 6,97-7,14 (м, 2 H), 7,21-7,33 (м, 2 H), 8,46-8,65 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 386,4.

[0499] ПРИМЕР 37: 5-(1-(4-фторфенил)этил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид

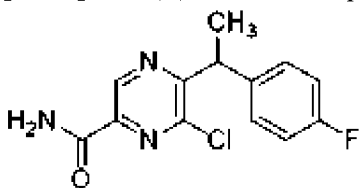


[0500] СТАДИЯ А: 6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)винил)пиазин-2-карбоксамид



[0501] Смесь 6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)винил)пиазин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 358,85 мкмоль), NH_4Cl (38,39 мг, 717,71 мкмоль, 25,09 мкл), $HATU$ (204,67 мг, 538,28 мкмоль) и $DPEA$ (185,51 мг, 1,44 ммоль, 250,02 мкл) в DMF (2 мл) перемешивали при $30^\circ C$ в течение 16 часов. Смесь затем разбавляли водой (10 мл x 2) и экстрагировали $EtOAc$ (15 мл x 2). Органические слои отделяли, промывали насыщенным водн. $NaCl$ (20 мл x 2), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом препаративной ТСХ (SiO_2) с применением петролейного эфира/ $EtOAc$ (1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (130 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 5,68 (с, 2 H), 5,99 (с, 1 H), 6,99-7,08 (м, 2 H), 7,17-7,23 (м, 2 H), 7,40-7,52 (м, 1 H), 9,35 (с, 1 H).

[0502] СТАДИЯ В: 6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)этил)пиазин-2-карбоксамид

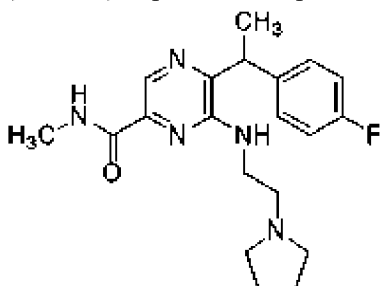


[0503] К раствору 6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)винил)пиазин-2-карбоксамид (130 мг, 468,16 мкмоль) в $EtOH$ (10 мл) добавляли Ni Ренея (46,45 мг). Суспензию дегазировали в вакууме, продували H_2 (3 x) и перемешивали при $50^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм). Смесь затем разбавляли $EtOH$ (5 мл) и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (100 мг). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 280,1.

[0504] СТАДИЯ С: 5-(1-(4-фторфенил)этил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид

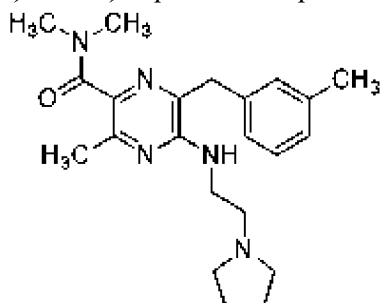
[0505] К раствору 6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)этил)пиразин-2-карбоксамида (100 мг, 357,53 мкмоль) в ДМСО (1,5 мл) добавляли 2-пирролидин-1-илэтанамин (262,51 мг, 2,30 ммоль) и DIPEA (262,54 мг, 2,03 ммоль, 353,8 мкл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 15-45% ACN в воде (0,05% HCl) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (28,6 мг, 19,9%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,03 (уш. д, J=5,6 Гц, 4 H), 2,83-3,04 (м, 2 H), 3,38 (уш. д, J=4,6 Гц, 2 H), 3,53-3,68 (м, 2 H), 3,85 (уш. т, J=5,1 Гц, 2 H), 4,51 (уш. д, J=6,6 Гц, 1 H), 7,02 (т, J=8,6 Гц, 2 H), 7,31 (дд, J=8,3, 5,3 Гц, 2 H), 8,45 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 358,2.

[0506] ПРИМЕР 38: 5-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



[0507] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 37, начиная с 6-хлор-5-(1-(4-фторфенил)винил)пиразин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 358,85 мкмоль) и MeNH₂ HCl (48,46 мг, 717,71 мкмоль) и получали в виде светло-желтого твердого вещества (25,2 мг, 51,8% последняя стадия). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,64 (д, J=6,85 Гц, 3 H), 1,92-2,08 (м, 4 H), 2,95 (с, 5 H), 3,35 (к, J=5,54 Гц, 2 H), 3,59 (уш. дд, J=9,54, 4,16 Гц, 2 H), 3,85 (дт, J=10,52, 5,26 Гц, 2 H), 4,43 (д, J=6,85 Гц, 1 H), 7,00 (т, J=8,68 Гц, 2 H), 7,28 (дд, J=8,56, 5,38 Гц, 2 H), 8,44 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 372,3.

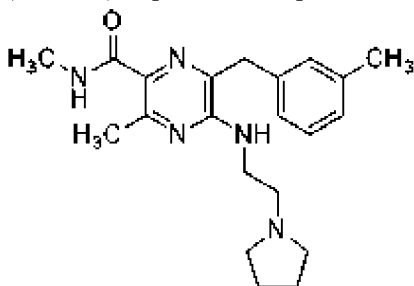
[0508] ПРИМЕР 39: N, N,3-триметил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



[0509] К раствору 3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (33 мг, 0,065 ммоль) и HATU (24,78 мг, 0,065 ммоль) в DMF (0,65 мл) добавляли DIPEA (39,8 мкл, 0,228 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее добавляли

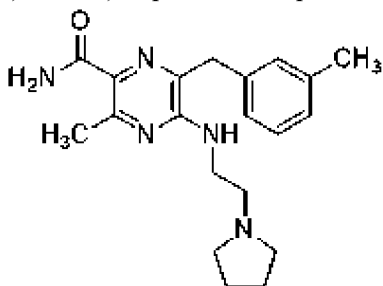
диметиламин (65,2 мкл, 0,130 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (16 мг, 49,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,90-1,99 (м, 2 H), 2,05-2,14 (м, 2 H), 2,27 (с, 3 H), 2,35 (с, 3 H), 2,91 (с, 3 H), 2,98-3,06 (м, 2 H), 3,11 (с, 3 H), 3,41 (т, $J=5,86$ Гц, 2 H), 3,61-3,68 (м, 2 H), 3,78 (т, $J=5,86$ Гц, 2 H), 4,02 (с, 2 H), 6,98-7,06 (м, 3 H), 7,12-7,18 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,1.

[0510] ПРИМЕР 40: N,3-диметил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



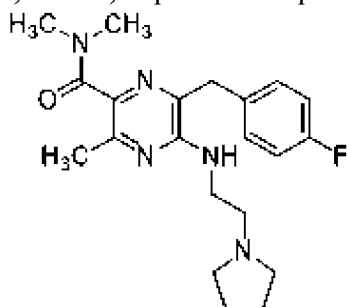
[0511] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 39 с применением 3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (33 мг, 0,093 ммоль) и метанамина (17,5 мг, 0,186 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (14 мг, 31%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,94 (дд, $J=7,08$, 5,13 Гц, 2 H), 2,03-2,13 (м, 2 H), 2,29 (с, 3 H), 2,73 (с, 3 H), 2,87 (с, 3 H), 2,95-3,03 (м, 2 H), 3,41 (т, $J=5,61$ Гц, 2 H), 3,59-3,68 (м, 2 H), 3,81 (т, $J=5,61$ Гц, 2 H), 4,06 (с, 2 H), 6,97-7,09 (м, 3 H), 7,13-7,20 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,1.

[0512] ПРИМЕР 41: 3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



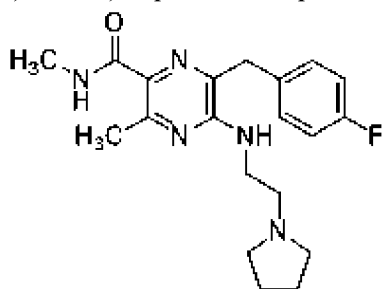
[0513] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 39 с применением 3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (33 мг, 0,093 ммоль) и гидроксида аммония (5,08 мкл, 0,130 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (19 мг, 62%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,95 (дд, $J=7,57$, 5,13 Гц, 2 H), 2,05-2,19 (м, 2 H), 2,29 (с, 3 H), 2,72 (с, 3 H), 2,97-3,08 (м, 2 H), 3,43 (т, $J=5,61$ Гц, 2 H), 3,65 (д, $J=4,88$ Гц, 2 H), 3,83 (т, $J=5,61$ Гц, 2 H), 4,04 (с, 2 H), 6,97-7,08 (м, 3 H), 7,10-7,24 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,1.

[0514] ПРИМЕР 42: 6-(4-фторбензил)-N, N,3-триметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



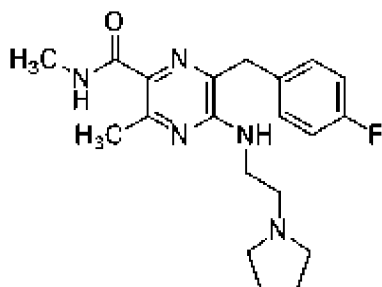
[0515] К раствору 6-(4-фторбензил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (33 мг, 0,074 ммоль на основе чистоты 80%) и НАТУ (28,0 мг, 0,074 ммоль) в DMF (0,74 мл) добавляли DIPEA (32,2 мкл, 0,184 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее добавляли диметиламин (73,7 мкл, 0,147 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (17 мг, 46,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,89-2,02 (м, 2 Н), 2,14 (т, $J=7,32$ Гц, 2 Н), 2,35 (с, 3 Н), 2,88 (с, 3 Н), 3,00-3,15 (м, 5 Н), 3,43 (т, $J=5,86$ Гц, 2 Н), 3,61-3,74 (м, 2 Н), 3,80 (т, $J=5,86$ Гц, 2 Н), 4,03 (с, 2 Н), 6,95-7,09 (м, 2 Н), 7,18-7,28 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,3.

[0516] ПРИМЕР 43: 6-(4-фторбензил)-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



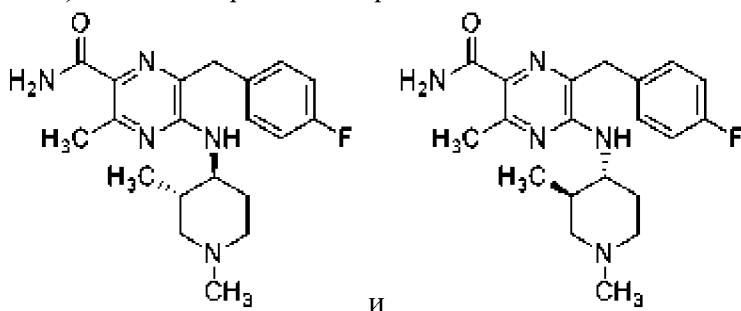
[0517] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением 6-(4-фторбензил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (33 мг, 0,074 ммоль на основе чистоты 80%) и метанамина (13,9 мкл, 0,147 ммоль) и получали в виде белой пленки (21 мг, 58,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,87-2,05 (м, 2 Н), 2,08-2,21 (м, 2 Н), 2,73 (с, 3 Н), 2,87 (с, 3 Н), 3,01-3,13 (м, 2 Н), 3,42 (т, $J=5,86$ Гц, 2 Н), 3,70 (д, $J=5,37$ Гц, 2 Н), 3,82 (т, $J=5,61$ Гц, 2 Н), 4,07 (с, 2 Н), 6,96-7,14 (м, 2 Н), 7,21-7,35 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,2.

[0518] ПРИМЕР 44: 6-(4-фторбензил)-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



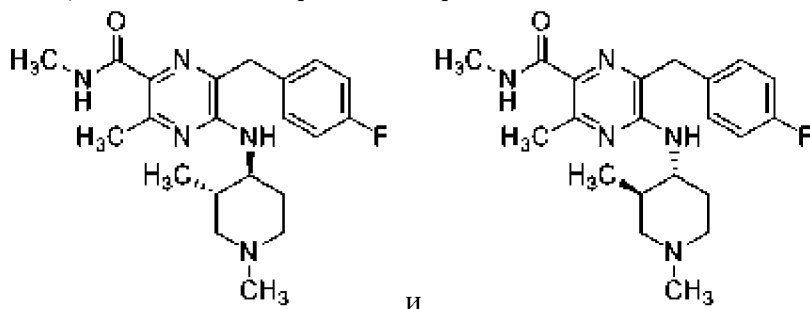
[0519] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением 6-(4-фторбензил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (30 мг, 0,074 ммоль на основе чистоты 80%) и гидроксида аммония (5,2 мкл, 0,134 ммоль) и получали в виде белой пленки (11 мг, 32%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,91-2,03 (м, 2 H), 2,07-2,20 (м, 2 H), 2,72 (с, 3 H), 3,03-3,17 (м, 3 H), 3,44 (т, $J=5,61$ Гц, 2 H), 3,72 (д, $J=5,37$ Гц, 2 H), 3,84 (т, $J=5,86$ Гц, 2 H), 4,05 (с, 2 H), 6,98-7,08 (м, 2 H), 7,15-7,34 (м, 2 H).

[0520] ПРИМЕР 45: 5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоксамид



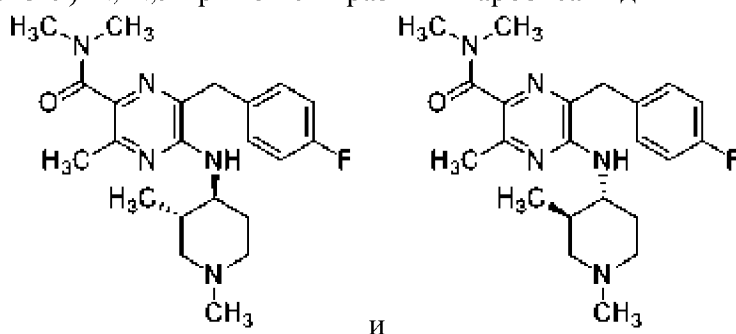
[0521] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением 5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоновой кислоты (20 мг, 0,032 ммоль) и гидроксида аммония (2,5 мкл, 0,064 ммоль) и получали в виде бледно-зеленого твердого вещества (10 мг, 63,9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,81 (д, $J=6,59$ Гц, 3 H), 1,71-1,83 (м, 1 H), 2,02-2,15 (м, 1 H), 2,19-2,26 (м, 1 H), 2,68 (с, 3H), 2,84-2,94 (м, 4 H), 3,16 (тд, $J=13,12$, 2,81 Гц, 1 H), 3,46-3,58 (м, 2 H), 4,04-4,17 (м, 3 H), 7,02 (т, $J=8,66$ Гц, 2 H), 7,24 (дд, $J=8,30$, 5,61 Гц, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373,1.

[0522] ПРИМЕР 46: 5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-N,3-диметилпиразин-2-карбоксамид



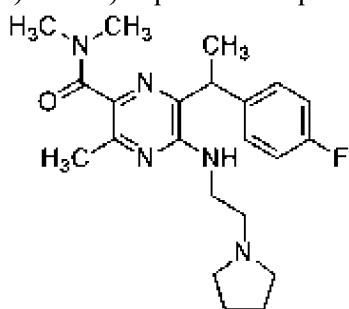
[0523] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением 5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоновой кислоты (20 мг, 0,032 ммоль) и метанамина (8,0 мкл, 0,064 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (8 мг, 49,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,78 (д, $J=6,59$ Гц, 3 H), 1,67-1,81 (м, 1 H), 2,00-2,13 (м, 1 H), 2,17-2,26 (м, 1 H), 2,68 (с, 3H), 2,87 (д, $J=2,93$ Гц, 7 H), 3,15 (тд, $J=13,06$, 2,93 Гц, 1 H), 3,43-3,57 (м, 2 H), 4,04-4,16 (м, 3 H), 7,01 (т, $J=8,66$ Гц, 2 H), 7,23 (дд, $J=8,30$, 5,61 Гц, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,2.

[0524] ПРИМЕР 47: 5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-N, N,3-триметилпиразин-2-карбоксамид



[0525] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением 5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоновой кислоты (20 мг, 0,032 ммоль) и диметиламина (32,0 мкл, 0,064 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (6 мг, 36,3%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,79 (д, $J=6,59$ Гц, 3 H), 1,67-1,78 (м, 1 H), 1,99-2,10 (м, 1 H), 2,23 (уш. дд, $J=14,28$, 2,81 Гц, 1H), 2,31 (с, 3 H), 2,89 (д, $J=18,31$ Гц, 7 H), 3,07-3,19 (м, 4 H), 3,45-3,56 (м, 2 H), 3,99-4,12 (м, 3 H), 7,00 (т, $J=8,42$ Гц, 2 H), 7,21 (дд, $J=8,18$, 5,74 Гц, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400,2.

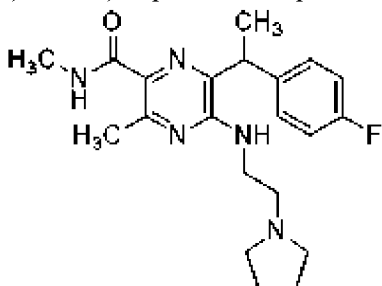
[0526] ПРИМЕР 48: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N,3-триметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



[0527] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,056 ммоль) и диметиламина (41,8 мкл, 0,084 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (24 мг, 84%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,60 (д, $J=6,83$ Гц, 3 H), 1,89-2,01 (м, 2 H), 2,06-2,17 (м, 2 H), 2,36 (с, 3 H), 2,94-3,00 (м, 4 H), 3,01-3,09 (м, 1 H), 3,14 (с, 3 H), 3,36-3,41 (м, 2 H), 3,58-3,70 (м, 2 H),

3,71-3,81 (м, 2 Н), 4,25 (к, $J=6,83$ Гц, 1 Н), 6,96-7,03 (м, 2 Н), 7,23-7,30 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 400,1.

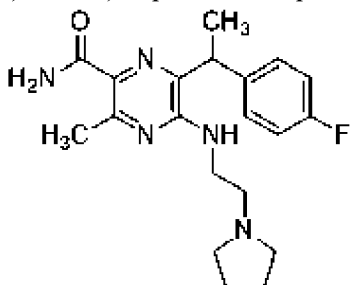
[0528] ПРИМЕР 49: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



[0529] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением

6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,056 ммоль) и метанамина (9,3 мкл, 0,084 ммоль) и получали в виде белой пленки (18 мг, 64,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,67 (д, $J=6,83$ Гц, 3 Н), 1,90-2,01 (м, 2 Н), 2,05-2,15 (м, 2 Н), 2,73 (с, 3 Н), 2,90-2,97 (м, 4 Н), 3,00-3,11 (м, 1 Н), 3,34-3,43 (м, 2 Н), 3,56-3,69 (м, 2 Н), 3,71-3,85 (м, 2 Н), 4,24 (к, $J=6,83$ Гц, 1 Н), 6,93-7,05 (м, 2 Н), 7,21-7,34 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 386,1.

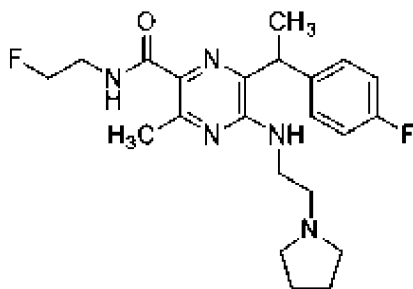
[0530] ПРИМЕР 50: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



[0531] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением

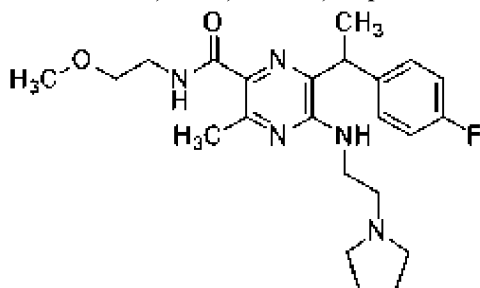
6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,056 ммоль) и гидроксида аммония (4,3 мкл, 0,111 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (16 мг, 59,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,66 (д, $J=6,83$ Гц, 3 Н), 1,90-2,02 (м, 2 Н), 2,04-2,16 (м, 2 Н), 2,73 (с, 3 Н), 2,92-2,99 (м, 1 Н), 3,01-3,10 (м, 1 Н), 3,38 (тд, $J=5,80$, 3,05 Гц, 2 Н), 3,58-3,70 (м, 2 Н), 3,71-3,86 (м, 2 Н), 4,25 (к, $J=6,83$ Гц, 1 Н), 6,97-7,05 (м, 2 Н), 7,22-7,31 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 372,10.

[0532] ПРИМЕР 51: N-(2-фторэтил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



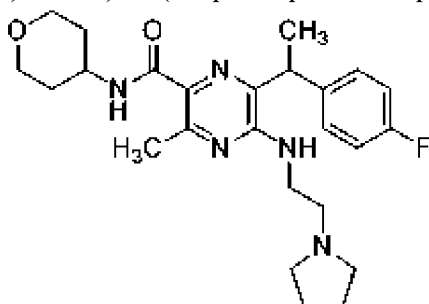
[0533] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (12,5 мг, 0,028 ммоль) и 2-фторэтан-1-амин гидрохлорида (5,6 мг, 0,056 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (5 мг, 33,8%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,66 (д, $J=6,83$ Гц, 3 H), 1,90-1,99 (м, 2 H), 2,02-2,13 (м, 2 H), 2,73 (с, 3 H), 2,90-2,98 (м, 1H), 3,00-3,09 (м, 1 H), 3,36-3,43 (м, 2 H), 3,57-3,63 (м, 1 H), 3,63-3,69 (м, 2 H), 3,70-3,73 (м, 1 H), 3,76-3,85 (м, 2 H), 4,26 (к, $J=6,83$ Гц, 1 H), 4,51 (т, $J=5,13$ Гц, 1 H), 4,60 (т, $J=5,00$ Гц, 1 H), 7,01 (т, $J=8,79$ Гц, 2 H), 7,21-7,34 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,0.

[0534] ПРИМЕР 52: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



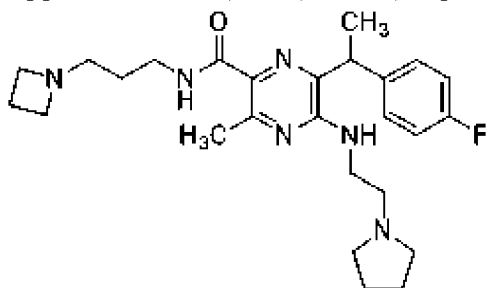
[0535] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (12,5 мг, 0,028 ммоль) и 2-метоксиэтан-1-амин (3,1 мг, 0,041 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (5 мг, 33,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,65 (д, $J=7,08$ Гц, 3 H), 1,89-2,00 (м, 2 H), 2,06-2,14 (м, 2 H), 2,73 (с, 3 H), 2,90-3,00 (м, 1H), 3,02-3,08 (м, 1 H), 3,34-3,44 (м, 5 H), 3,56 (с, 4 H), 3,61 (ддд, $J=11,04, 7,38, 4,03$ Гц, 1 H), 3,67 (ддд, $J=11,47, 7,57, 3,91$ Гц, 1 H), 3,73 -3,86 (м, 2 H), 4,27 (к, $J=6,83$ Гц, 1 H), 6,98-7,04 (м, 2 H), 7,22-7,31 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,2.

[0536] ПРИМЕР 53: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамид



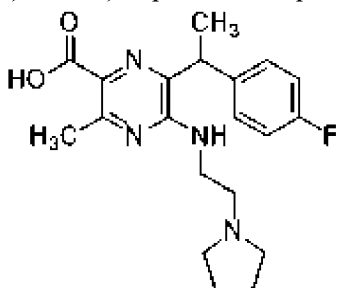
[0537] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (12,5 мг, 0,028 ммоль) и тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (4,2 мг, 0,042 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (7 мг, 44,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,52-1,63 (м, 2 Н), 1,64 (д, $J=7,08$ Гц, 3 Н), 1,87-2,02 (м, 4 Н), 2,05-2,16 (м, 2 Н), 2,72 (с, 3Н), 2,93-3,01 (м, 1 Н), 3,02-3,10 (м, 1 Н), 3,40 (тд, $J=5,80$, 2,56 Гц, 2 Н), 3,51-3,59 (м, 2 Н), 3,60-3,65 (м, 1 Н), 3,66-3,72 (м, 1 Н), 3,74 -3,87 (м, 2 Н), 3,92-3,98 (м, 2 Н), 4,03 (тт, $J=10,49$, 4,39 Гц, 1 Н), 4,28 (к, $J=6,83$ Гц, 1 Н), 7,00-7,07 (м, 2 Н), 7,21-7,30 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,15.

[0538] ПРИМЕР 54: N-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



[0539] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 42 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (12,5 мг, 0,028 ммоль) и азетидина (2,9 мг, 0,050 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (5,8 мг, 29,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,67 (д, $J=6,83$ Гц, 3 Н), 1,87 (квин., $J=7,08$ Гц, 2 Н), 1,91-2,00 (м, 2 Н), 2,03-2,13 (м, 2 Н), 2,37-2,49 (м, 1 Н), 2,56-2,69 (м, 1 Н), 2,74 (с, 3 Н), 2,88-2,96 (м, 1 Н), 2,99-3,08 (м, 1 Н), 3,20-3,26 (м, 2 Н), 3,33-3,43 (м, 2 Н), 3,46 (т, $J=6,71$ Гц, 2 Н), 3,54-3,61 (м, 1 Н), 3,66 (ддд, $J=10,98$, 7,32, 4,15 Гц, 1 Н), 3,79 (тд, $J=5,74$, 3,42 Гц, 2 Н), 4,08 (к, $J=9,84$ Гц, 2 Н), 4,23-4,31 (м, 3 Н), 6,97-7,04 (м, 2 Н), 7,24-7,31 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469,2.

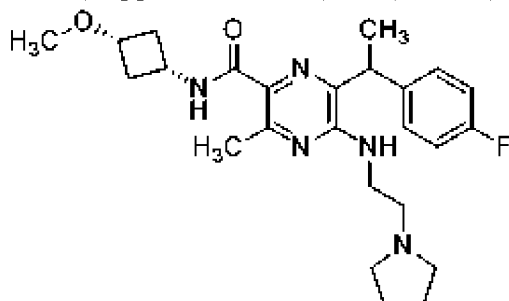
[0540] ПРИМЕР 55: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота



[0541] Небольшое количество неочищенной 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (ПОЛУЧЕНИЕ 11) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% АСН (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения для *in vitro* фармакологических

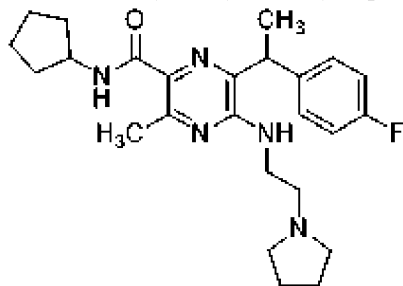
исследований. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,67 (д, $J=6,83$ Гц, 3 H), 1,87-1,99 (м, 2 H), 2,04-2,15 (м, 2 H), 2,71 (с, 3 H), 2,90-2,98 (м, 1H), 3,00-3,09 (м, 1 H), 3,35-3,46 (м, 2 H), 3,56-3,70 (м, 2 H), 3,74-3,87 (м, 2 H), 4,25 (к, $J=6,83$ Гц, 1 H), 6,97-7,06 (м, 2 H), 7,25-7,33 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373,1.

[0542] ПРИМЕР 56: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(*цис*-3-метоксициклобутил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



[0543] К раствору 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (40 мг, 0,070 ммоль), (1*s*,3*s*)-3-метоксициклобутан-1-амин гидрохлорида (11,53 мг, 0,084 ммоль) и DIPEA (73,0 мкл, 0,419 ммоль) в NMP (0,5 мл) добавляли ТЗР (59,6 мкл, 0,105 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 18 часов, а затем добавляли MeOH (0,5 мл) для гашения реакции. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Shimadzu, Phenomenex Gemini® колонка) с применением градиента 10-60% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого полутвердого вещества (30,7 мг, 97%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,65 (д, $J=6,83$ Гц, 3 H), 1,82-2,00 (м, 4 H), 2,07 (уш. с, 2 H), 2,70 (с, 3 H), 2,72-2,83 (м, 2 H), 2,86-2,96 (м, 1 H), 2,98-3,08 (м, 1 H), 3,27 (д, $J=0,98$ Гц, 3 H), 3,34-3,46 (м, 2 H), 3,54-3,63 (м, 1 H), 3,64-3,70 (м, 1 H), 3,70-3,76 (м, 1 H), 3,81 (к, $J=5,94$ Гц, 2 H), 4,06 (т, $J=8,05$ Гц, 1 H), 4,29 (к, $J=7,00$ Гц, 1 H), 7,03 (т, $J=8,28$ Гц, 2 H), 7,28 (дд, $J=8,42, 5,49$ Гц, 2 H). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,25.

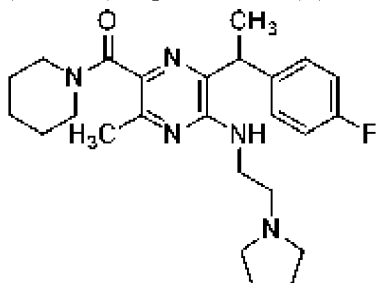
[0544] ПРИМЕР 57: N-циклопентил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



[0545] К раствору 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль), цикlopентанамина (6,9 мг, 0,081 ммоль) и DIPEA (70,0 мкл, 0,403 ммоль) в NMP (0,5 мл) добавляли ТЗР (30,6 мкл, 0,101 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 18 часов, а затем добавляли MeOH (0,5 мл) для гашения реакции. Реакционную смесь очищали с

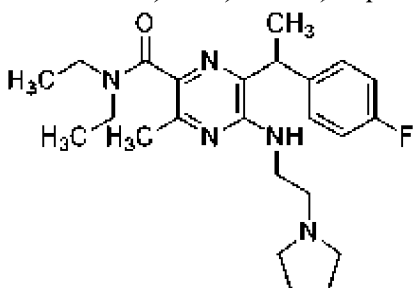
помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-100% водн. ACN (80%, 10 mM NH₄HCO₃) в воде (10 mM NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 55%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 440,3.

[0546] ПРИМЕР 58: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-ил)(пиперидин-1-ил)метанон



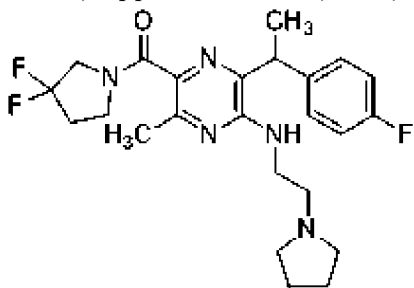
[0547] Указанное в заголовке соединение (17 мг, 57%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и пиперидина (7 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 440,3.

[0548] ПРИМЕР 59: N, N-диэтил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



[0549] Указанное в заголовке соединение (13 мг, 45%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и диэтиламина (6 мг, 0,81 ммоль). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 428,3.

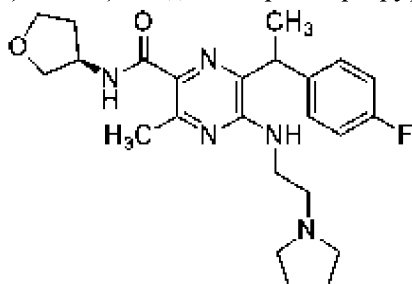
[0550] ПРИМЕР 60: (3,3-дифторпирролидин-1-ил)(6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-ил)метанон



[0551] Указанное в заголовке соединение (18 мг, 57%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и 3,3-дифторпирролидина (6 мг, 0,81 ммоль).

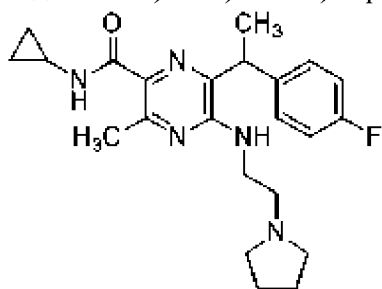
ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и 3,3-дифторпирролидина (9 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 462,2.

[0552] ПРИМЕР 61: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиазин-2-карбоксамид



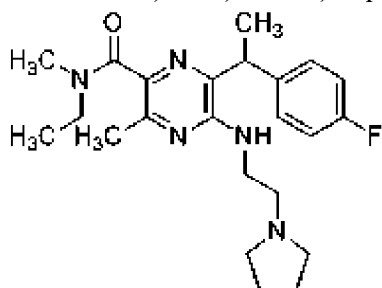
[0553] Указанное в заголовке соединение (13 мг, 42%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и (R)-тетрагидрофуран-3-амина (7 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 442,2.

[0554] ПРИМЕР 62: N-циклопропил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



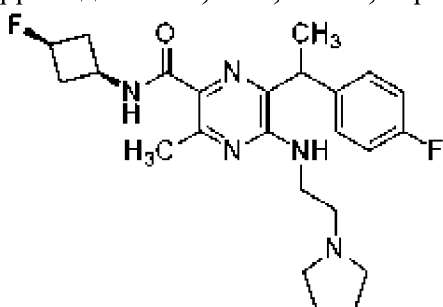
[0555] Указанное в заголовке соединение (20 мг, 71%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и циклопропанамина (5 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 412,2.

[0556] ПРИМЕР 63: N-этил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



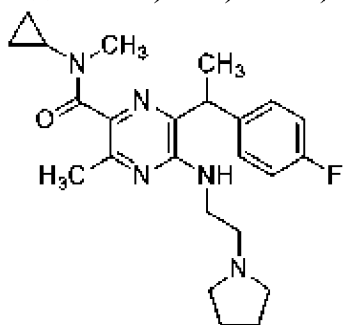
[0557] Указанное в заголовке соединение (14 мг, 49%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и N-метилэтанамина (5 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 414,2.

[0558] ПРИМЕР 64: N-(*цис*-3-фторциклобутил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



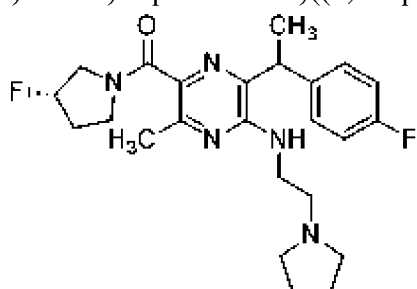
[0559] Указанное в заголовке соединение (20 мг, 68%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и *цис*-3-фторциклобутан-1-амин (10 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 444,2.

[0560] ПРИМЕР 65: N-циклопропил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



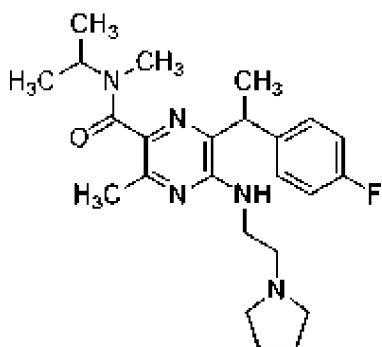
[0561] Указанное в заголовке соединение (13 мг, 45%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и N-метилциклопропанамин (9 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 426,2.

[0562] ПРИМЕР 66: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-ил)((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метанон



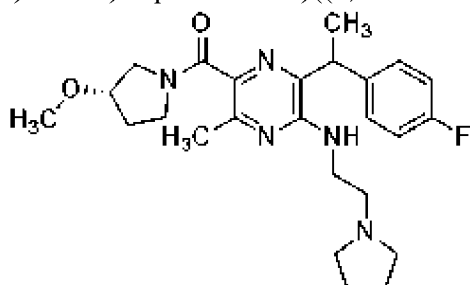
[0563] Указанное в заголовке соединение (19 мг, 64%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и (S)-3-фторпирролидина (7 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 444,2.

[0564] ПРИМЕР 67: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-изопропил-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



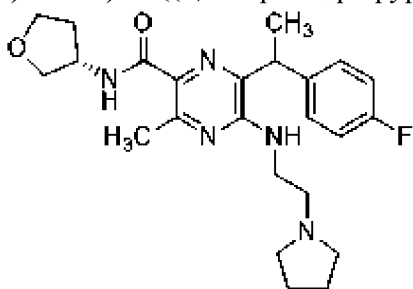
[0565] Указанное в заголовке соединение (18 мг, 61%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и N-метилпропан-2-амин (6 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 428,3.

[0566] ПРИМЕР 68: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-ил)((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метанон



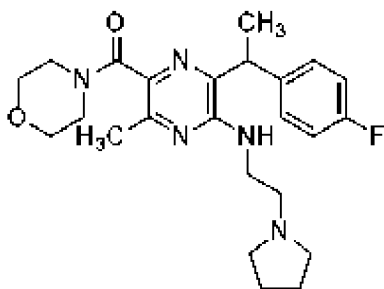
[0567] Указанное в заголовке соединение (15 мг, 48%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и (S)-3-метоксипирролидина (11 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 456,3.

[0568] ПРИМЕР 69: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиазин-2-карбоксамид



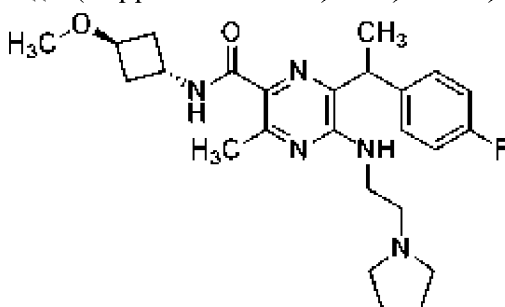
[0569] Указанное в заголовке соединение (17 мг, 58%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и (S)-тетрагидрофуран-3-амин (7 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 442,2.

[0570] ПРИМЕР 70: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-ил)(морфолино)метанон



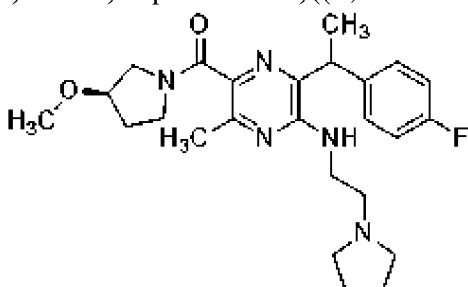
[0571] Указанное в заголовке соединение (9,8 мг, 33%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и морфолина (7 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 442,2.

[0572] ПРИМЕР 71: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(*транс*-3-метоксициклобутил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



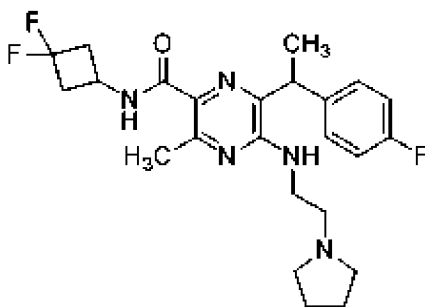
[0573] Указанное в заголовке соединение (16 мг, 53%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и *транс*-3-метоксициклобутан-1-амин (11 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 456,3.

[0574] ПРИМЕР 72: (6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метанон



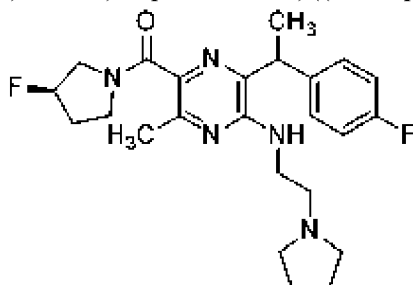
[0575] Указанное в заголовке соединение (14 мг, 45%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и (R)-3-метоксипирролидина (11 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 456,2.

[0576] ПРИМЕР 73: N-(3,3-дифторциклобутил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



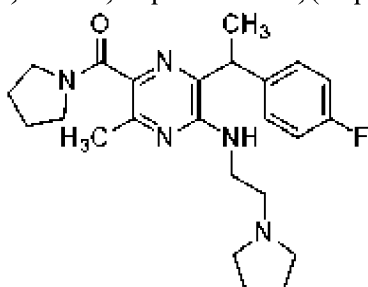
[0577] Указанное в заголовке соединение (15 мг, 48%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и 3,3-дифторциклобутан-1-амина (9 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 462,2.

[0578] ПРИМЕР 74: (6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-ил)((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метанон



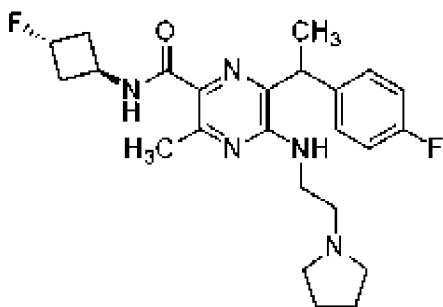
[0579] Указанное в заголовке соединение (15 мг, 49%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и (R)-3-фторпирролидина (7 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 444,2.

[0580] ПРИМЕР 75: (6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон



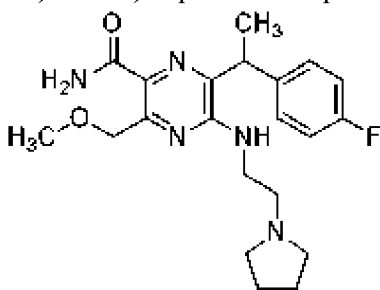
[0581] Указанное в заголовке соединение (7,3 мг, 25%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и пирролидина (6 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 426,2.

[0582] ПРИМЕР 76: N-(*транс*-3-фторциклобутил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиазин-2-карбоксамид



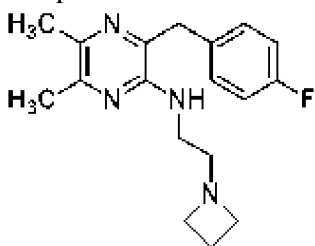
[0583] Указанное в заголовке соединение (15 мг, 50%) получали как в ПРИМЕРЕ 57 с применением 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) и *транс*-3-фторциклобутан-1-амин (10 мг, 0,081 ммоль). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 444,2.

[0584] ПРИМЕР 77: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид

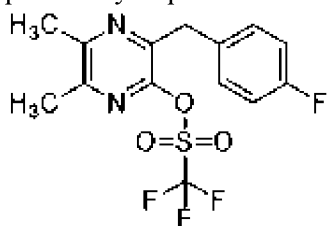


[0585] К раствору 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (33 мг, 0,047 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли НАТУ (17,77 мг, 0,047 ммоль) и DIPEA (24,49 мкл, 0,140 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем добавляли гидроксид аммония (14,56 мкл, 0,374 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде белой пленки (11,7 мг, 48,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,70 (д, $J=6,90$ Гц, 3 H), 2,01-2,20 (м, 4 H), 3,06-3,18 (м, 2 H), 3,35-3,44 (м, 2 H), 3,51 (с, 3 H), 3,67-3,80 (м, 4 H), 4,33 (к, $J=6,82$ Гц, 1 H), 5,02-5,13 (м, 2 H), 6,99-7,08 (м, 2 H), 7,27-7,37 (м, 2 H).

[0586] ПРИМЕР 78: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-5,6-диметилпиразин-2-амин



[0587] СТАДИЯ А: 3-(4-фторбензил)-5,6-диметилпиразин-2-ила трифторметансульфонат

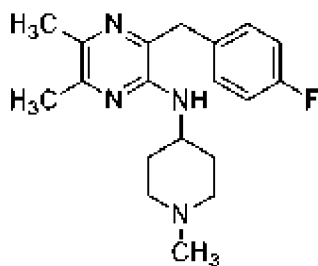


[0588] Раствор 3-(4-фторбензил)-5,6-диметилпиразин-2-ола (83,0 мг, 0,357 ммоль) в DCM (3,57 мл) при 0°C обрабатывали DIPEA (187 мкл, 1,07 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (121 мкл, 0,715 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем гасили насыщенным водн. NH_4Cl и экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (130 мг), которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365,1.

[0589] СТАДИЯ В: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-5,6-диметилпиразин-2-амин

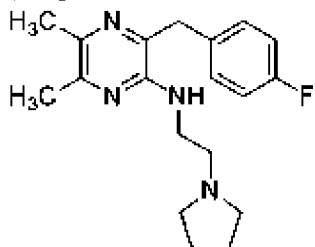
[0590] В сосуд для микроволнового облучения объемом 5 мл, оснащенный магнитной мешалкой и заполненный раствором 3-(4-фторбензил)-5,6-диметилпиразин-2-ила трифторметансульфоната (130 мг, 0,357 ммоль) и 2-(азетидин-1-ил)этанамина (71,5 мг, 0,714 ммоль) в толуоле (1,78 мл), добавляли карбонат цезия (233 мг, 0,714 ммоль), BINAP (22,2 мг, 0,0357 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32,7 мг, 0,0357 ммоль). Сосуд закупоривали и реакционную смесь перемешивали при 100°C в термоблоке всю ночь, а затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали в метаноле и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore® с промыванием метанолом. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA). Содержащие продукт фракции концентрировали при пониженном давлении, а затем поглощали в метаноле и фильтровали через основной картридж Agilent PL-HCO₃ MP SPE (200 мг) с удалением TFA. Фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной пленки (0,7 мг, 0,6%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 2,08 (квин., $J=7,2$ Гц, 2 H), 2,37 (с, 6 H), 2,58 (т, $J=6,6$ Гц, 2 H), 3,21 (т, $J=7,1$ Гц, 4 H), 3,33-3,36 (м, 2 H), 4,00 (с, 2 H), 6,94-7,04 (м, 2 H), 7,14-7,25 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,25.

[0591] ПРИМЕР 79: 3-(4-фторбензил)-5,6-диметил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин



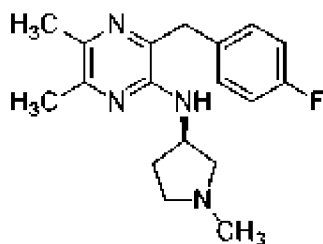
[0592] Смесь 3-хлор-5,6-диметил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (30 мг, 0,118 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (50,0 мг, 0,212 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (8,62 мг, 0,012 ммоль) и Na_2CO_3 (2 н, 118 мкл, 0,236 ммоль) в диоксане (0,6 мл) нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с последующей второй очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-70% водн. ACN (80%, 10 mM NH_4HCO_3) в воде (10 mM NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (14 мг, 36,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,25 (д, $J=9,28$ Гц, 2 Н), 1,83-1,90 (м, 2 Н), 2,11 (т, $J=10,01$ Гц, 2 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,36 (с, 3 Н), 2,39 (с, 3 Н), 2,42-2,57 (м, 2 Н), 3,77 (д, $J=7,32$ Гц, 1 Н), 3,82-3,91 (м, 1 Н), 3,98 (с, 2 Н), 6,94-7,01 (м, 2 Н), 7,11-7,18 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,25.

[0593] ПРИМЕР 80: 3-(4-фторбензил)-5,6-диметил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



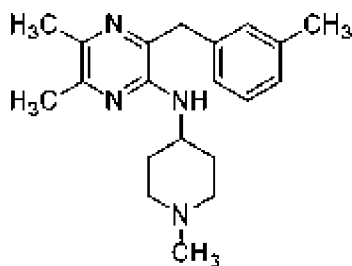
[0594] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 79 с применением 3-хлор-5,6-диметил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин (25 мг, 0,098 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (41,7 мг, 0,176 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (13 мг, 40,3%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,77 (дт, $J=7,08$, 3,30 Гц, 4 Н), 2,35 (с, 6 Н), 2,53 (уш. с, 4 Н), 2,64 (т, $J=6,59$ Гц, 2 Н), 3,49 (т, $J=6,59$ Гц, 2 Н), 3,99 (с, 2 Н), 6,91-7,01 (м, 2 Н), 7,13-7,22 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,20.

[0595] ПРИМЕР 81: (R)-3-(4-фторбензил)-5,6-диметил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразин-2-амин



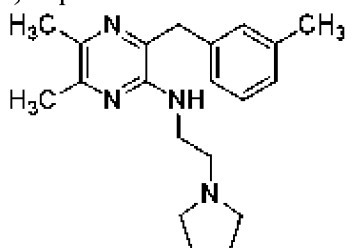
[0596] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 79 с применением (R)-3-хлор-5,6-диметил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразин-2-амин (20 мг, 0,083 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (35,3 мг, 0,150 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (12 мг, 45,9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,57 (дддд, $J=13,18, 8,30, 6,83, 4,88$ Гц, 1 H), 2,24-2,31 (м, 1 H), 2,34 (с, 3 H), 2,35 (д, $J=2,44$ Гц, 6 H), 2,38 (дд, $J=10,25, 4,39$ Гц, 1 H), 2,48 (дт, $J=9,28, 7,32$ Гц, 1 H), 2,68 (тд, $J=8,79, 5,86$ Гц, 1 H), 2,83 (дд, $J=10,25, 6,83$ Гц, 1 H), 4,01 (с, 2 H), 4,51 (ддт, $J=9,03, 6,83, 4,76, 4,76$ Гц, 1 H), 6,94-7,02 (м, 2 H), 7,14-7,23 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,20.

[0597] ПРИМЕР 82: 5,6-диметил-3-(3-метилбензил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин



[0598] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 79 с применением 3-хлор-5,6-диметил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (20 мг, 0,079 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилбензил)-1,3,2-диоксаборолана (36,4 мг, 0,157 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (3,1 мг, 12,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,40 (д, $J=8,79$ Гц, 2 H), 1,84 (д, $J=9,76$ Гц, 2 H), 2,19 (уш. с, 2 H), 2,22 (с, 3 H), 2,28 (с, 3 H), 2,35 (с, 3 H), 2,37 (с, 3 H), 2,42-2,76 (м, 2 H), 3,88 (уш. с, 1 H), 4,00 (с, 2 H), 6,96 (д, $J=7,32$ Гц, 1 H), 7,00-7,07 (м, 2 H), 7,13-7,20 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,20.

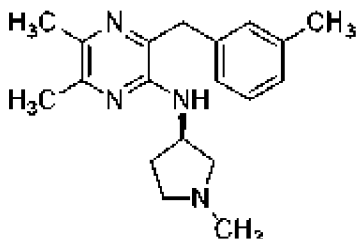
[0599] ПРИМЕР 83: 5,6-диметил-3-(3-метилбензил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



[0600] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 79 с применением 3-хлор-5,6-диметил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин (30 мг,

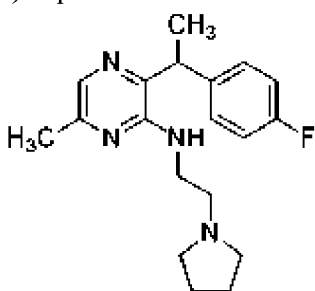
0,118 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилбензил)-1,3,2-диоксаборолана (49,2 мг, 0,212 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (14 мг, 36,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,72-1,79 (м, 4 Н), 2,27 (с, 3 Н), 2,36 (д, $J=4,39$ Гц, 6 Н), 2,50 (уш. с, 4 Н), 2,61 (т, $J=6,35$ Гц, 2 Н), 3,48 (т, $J=6,35$ Гц, 2 Н), 3,98 (с, 2 Н), 6,92-7,03 (м, 3 Н), 7,10-7,17 (м, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,25.

[0601] ПРИМЕР 84: (R)-5,6-диметил-3-(3-метилбензил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразин-2-амин



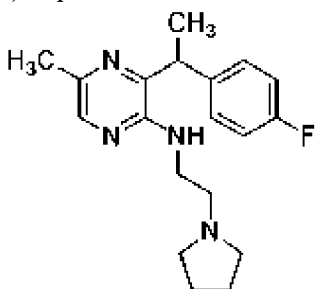
[0602] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 79 с применением (R)-3-хлор-5,6-диметил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразин-2-амин (20 мг, 0,083 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилбензил)-1,3,2-диоксаборолана (34,7 мг, 0,150 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (8 мг, 31,0%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,46-1,55 (м, 1 Н), 2,20-2,25 (м, 1 Н), 2,27 (с, 3 Н), 2,30 (д, $J=4,39$ Гц, 1 Н), 2,32 (с, 3 Н), 2,36 (д, $J=7,32$ Гц, 6 Н), 2,44-2,53 (м, 1 Н), 2,61 (тд, $J=8,79$, 5,86 Гц, 1 Н), 2,85 (дд, $J=10,25$, 6,83 Гц, 1 Н), 3,99 (с, 2 Н), 4,48 (ддт, $J=8,79$, 6,96, 4,58, 4,58 Гц, 1 Н), 6,96 (д, $J=7,32$ Гц, 1 Н), 7,00-7,04 (м, 2 Н), 7,11-7,17 (м, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311,20.

[0603] ПРИМЕР 85: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин

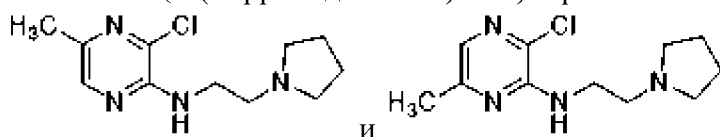


и

[0604] ПРИМЕР 86: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин

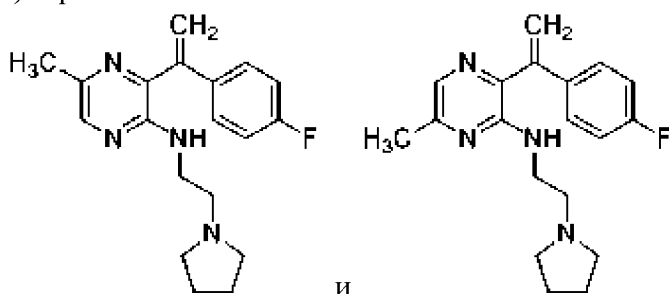


[0605] СТАДИЯ А: 3-хлор-5-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин и 3-хлор-6-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



[0606] К раствору 2,3-дихлор-5-метилпиразина (100 мг, 0,61 ммоль) в диоксане (2,5 мл) добавляли DIPEA (214 мкл, 1,23 ммоль) и 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин (77 мг, 0,68 ммоль). Полученный раствор нагревали при 100°C всю ночь, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (NH колонка) с получением смеси указанных в заголовке соединений (39 мг, 27%). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 241,1.

[0607] СТАДИЯ В: 3-(1-(4-фторфенил)винил)-5-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин и 3-(1-(4-фторфенил)винил)-6-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



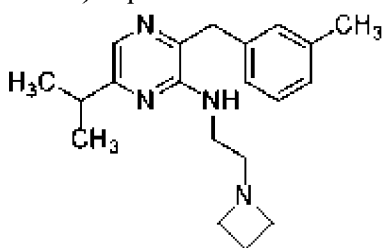
[0608] Смесь 3-хлор-5-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин и 3-хлор-6-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин (35,0 мг, 0,145 ммоль), 2-(1-(4-фторфенил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (72,1 мг, 0,291 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (10,64 мг, 0,015 ммоль) и Na₂CO₃ (145 мкл, 0,291 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали N₂, а затем нагревали в закупоренной пробирке при 110°C в течение 16 часов. После реакции смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (NH колонка) с применением градиента 5-50% EtOAc в гептане с получением неочищенной смеси указанных в заголовке соединений (70 мг). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 327,1.

[0609] СТАДИЯ С: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин и 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин

[0610] Смесь 3-(1-(4-фторфенил)винил)-5-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин и 3-(1-(4-фторфенил)винил)-6-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин (70 мг, неочищенный) и палладий на углеродном носителе (11,41 мг, 0,107 ммоль) в EtOAc (1,1 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением двух региоизомеров. Основной региоизомер был обозначен как TFA соль 3-(1-(4-

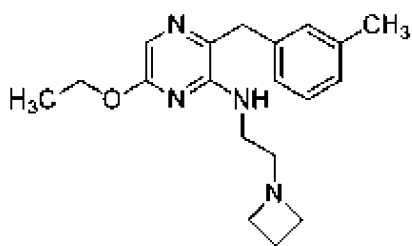
фторфенил)этил)-6-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин и получали в виде бесцветного масла (19 мг, 40,0%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,62 (д, $J=6,88$ Гц, 3 Н), 1,88-2,03 (м, 2 Н), 2,06-2,19 (м, 2 Н), 2,38 (с, 3 Н), 2,94-3,14 (м, 2Н), 3,36-3,43 (м, 2 Н), 3,60-3,84 (м, 4 Н), 4,24 (к, $J=6,91$ Гц, 1 Н), 6,95-7,10 (м, 2 Н), 7,19-7,29 (м, 2 Н), 7,78 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,20. Второстепенный региоизомер был обозначен как TFA соль 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин и получали в виде бесцветного масла (1,2 мг, 2,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,63 (д, $J=6,97$ Гц, 3 Н), 1,93-2,17 (м, 4 Н), 2,42 (с, 3 Н), 2,92-3,10 (м, 2 Н), 3,35-3,41 (м, 2Н), 3,55-3,77 (м, 4 Н), 4,25 (к, $J=6,91$ Гц, 1 Н), 7,01 (т, $J=8,71$ Гц, 2 Н), 7,22-7,31 (м, 2 Н), 7,82 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,2.

[0611] ПРИМЕР 87: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-изопропил-3-(3-метилбензил)пиразин-2-амин



[0612] Сосуд для микроволнового облучения объемом 10 мл заполняли 3-хлор-5-изопропил-2-(3-метилбензил)пиразином (28 мг, 0,107 ммоль), 2-(азетидин-1-ил)этанамин (0,022 г, 0,215 ммоль), DIPEA (0,014 г, 0,107 ммоль) и KF (6,2 мг, 0,107 ммоль) в ДМСО (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 часов в микроволновом реакторе Biotage®, а затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 75 мм колонка) с применением градиента 10-35% ACN (0,035%TFA) в воде (0,05% TFA). Содержащие продукт фракции объединяли с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде светло-серого масла (1,2 мг, 3%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,30 (д, $J=6,82$ Гц, 6 Н), 2,29 (с, 3 Н), 2,30-2,39 (м, 1 Н), 2,46-2,57 (м, 1 Н), 2,91-3,01 (м, 1 Н), 3,41 (т, $J=5,56$ Гц, 2 Н), 3,66 (т, $J=5,68$ Гц, 2 Н), 3,94-4,03 (м, 4 Н), 4,04-4,13 (м, 2 Н), 6,97 (д, $J=7,58$ Гц, 1 Н), 7,01-7,06 (м, 2 Н), 7,13-7,20 (м, 1 Н), 7,69 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,2.

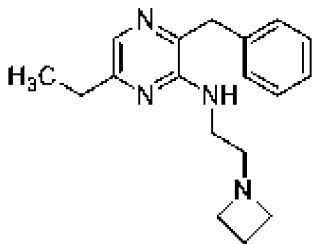
[0613] ПРИМЕР 88: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-этокси-3-(3-метилбензил)пиразин-2-амин



[0614] К смеси N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-хлор-3-(3-метилбензил)пиразин-2-амин (30 мг, 94,69 мкмоль) в EtOH (500 мкл) добавляли EtONa (1 М в EtOH, 473,44 мкл) при 20°C . Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 часов. Смесь затем

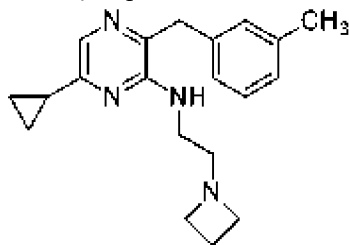
разбавляли EtOAc (20 мл) и насыщенным водн. раствором NH_4Cl (20 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 56-86% ACN в воде (0,05% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде красного масла (16,4 мг, 53%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,39 (т, $J=7,1$ Гц, 3 H), 2,03 (квин., $J=6,9$ Гц, 2 H), 2,32 (с, 3 H), 2,51 (т, $J=6,0$ Гц, 2 H), 3,09 (т, $J=7,1$ Гц, 4 H), 3,25 (к, $J=5,7$ Гц, 2 H), 3,97 (с, 2 H), 4,29 (к, $J=7,1$ Гц, 2 H), 4,89 (уш. с, 1 H), 6,95-7,09 (м, 3 H), 7,16-7,22 (м, 1 H), 7,42 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327,0.

[0615] ПРИМЕР 89: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-бензил-6-этилпиразин-2-амин



[0616] К раствору 3-бензил-6-этилпиразин-2-ила трифторметансульфоната (30 мг, 86,63 мкмоль) в NMP (750 мкл) добавляли Et_3N (8,77 мг, 86,63 мкмоль, 12,01 мкл) и 2-(азетидин-1-ил)этанамин (10,41 мг, 103,96 мкмоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, а затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex SynergiTM C18, 4 мкм, 21,2 мм ID x 250 мм) с применением градиента 15-45% ACN в воде (0,05% HCl) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (9,0 мг, 31%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,35 (т, $J=7,28$ Гц, 3 H), 2,40 (д, $J=7,53$ Гц, 1 H), 2,57 (д, $J=8,53$ Гц, 1 H), 2,81-2,96 (м, 2 H), 3,51 (уш. с, 2 H), 3,79-3,89 (м, 2 H), 4,10 (д, $J=9,03$ Гц, 2 H), 4,24 (уш. с, 2 H), 4,38 (с, 2 H), 7,29-7,48 (м, 5 H), 7,72 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296,9.

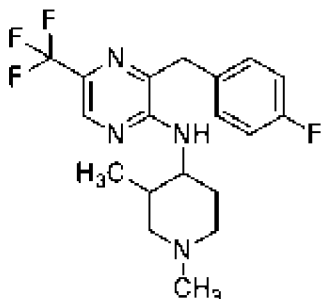
[0617] ПРИМЕР 90: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-циклопропил-3-(3-метилбензил)пиразин-2-амин



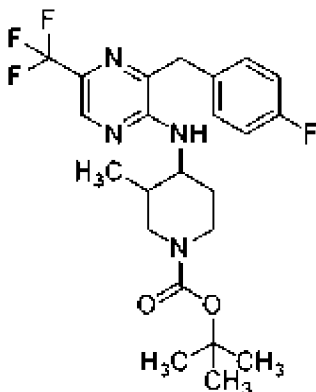
[0618] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 89 с применением 6-циклопропил-3-(3-метилбензил)пиразин-2-ила трифторметансульфоната вместо 3-бензил-6-этилпиразин-2-ила трифторметансульфоната. Промежуточное соединение 6-циклопропил-3-(3-метилбензил)пиразин-2-ила трифторметансульфонат получали как в ПОЛУЧЕНИИ 23 с применением 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-циклопропилуксусной кислоты вместо 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутановой

кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,18 (д, $J=6,02$ Гц, 4 Н), 2,18-2,27 (м, 1 Н), 2,29-2,44 (м, 4 Н), 2,51-2,63 (м, 1 Н), 3,40-3,51 (м, 2 Н), 3,76 (уш. с, 2 Н), 4,07 (к, $J=9,20$ Гц, 2 Н), 4,21 (д, $J=4,02$ Гц, 2 Н), 4,31 (с, 2 Н), 7,10 (д, $J=7,53$ Гц, 1 Н), 7,17 (уш. с, 2 Н), 7,24-7,31 (м, 1 Н), 7,79 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,0.

[0619] ПРИМЕР 91: N-(1,3-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиразин-2-амин

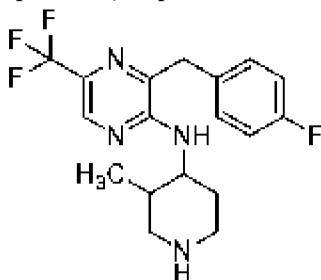


[0620] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-4-((3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



[0621] В сосуд объемом 40 мл добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_3$ (0,034 г, 0,046 ммоль), Na_2CO_3 (0,098 г, 0,922 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,196 г, 0,830 ммоль), *трет*-бутил-4-((3-хлор-5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,182 г, 0,461 ммоль) и диоксан (4,61 мл). Полученную оранжевую суспензию дегазировали N_2 и нагревали при 110°C всю ночь. Смесь затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc . Органические слои сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой пленки, которую использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469,4.

[0622] СТАДИЯ В: 3-(4-фторбензил)-N-(3-метилпиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиразин-2-амин

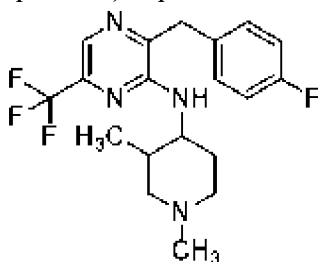


[0623] В грушевидную колбу объемом 125 мл добавляли *трет*-бутил-4-((3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиазин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,216 г, 0,461 ммоль), хлорид водорода (0,461 мл, 1,844 ммоль) и диоксан (3 мл). Полученный светло-коричневый раствор перемешивали при 50°C в течение 3 часов, а затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 369,4.

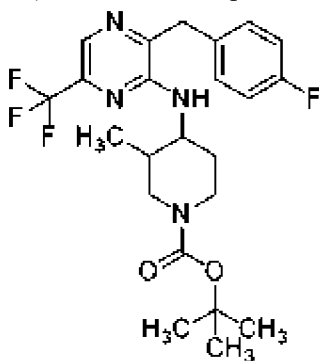
[0624] СТАДИЯ С: N-(1,3-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиазин-2-амин

[0625] Грушевидную колбу объемом 125 мл заполняли 3-(4-фторбензил)-N-(3-метилпиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиазин-2-амином (170 мг, 0,461 ммоль), формальдегидом (0,071 мл, 0,913 ммоль) и метанолом (3 мл). К полученному светло-коричневому раствору добавляли цианотригидроборат натрия (57,4 мг, 0,913 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде смеси цис- и транс-изомеров (9,2 мг, 4,02%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,77 (д, $J=6,60$ Гц, 3 H), 1,68-1,86 (м, 1 H), 2,04-2,15 (м, 1 H), 2,16-2,26 (м, 1 H), 2,82-2,89 (м, 4 H), 3,12 (с, 1 H), 3,44-3,57 (м, 2 H), 3,97-4,07 (м, 1 H), 4,04-4,07 (м, 1 H), 4,09-4,21 (м, 2 H), 6,94-7,07 (м, 2 H), 7,17-7,28 (м, 2 H), 8,23-8,28 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 383,4.

[0626] ПРИМЕР 92: N-(1,3-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-6-(трифторметил)пиазин-2-амин

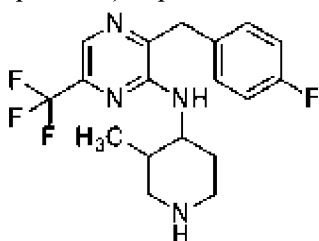


[0627] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-4-((3-(4-фторбензил)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



[0628] В сосуд для микроволнового облучения объемом 30 мл добавляли 3-хлор-2-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиразин (0,105 г, 0,361 ммоль), *трет*-бутил-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилата гидрохлорид (0,091 г, 0,361 ммоль), (R)-2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-динафтил (0,022 г, 0,036 ммоль), (dba)₃Pd₂ (0,033 г, 0,036 ммоль), карбонат цезия (0,235 г, 0,723 ммоль) и толуол (3,61 мл). Полученную светло-коричневую суспензию дегазировали N₂ и нагревали при 80°C в течение 2 суток. Смесь затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 469,5.

[0629] СТАДИЯ В: 3-(4-фторбензил)-N-(3-метилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)пиразин-2-амин

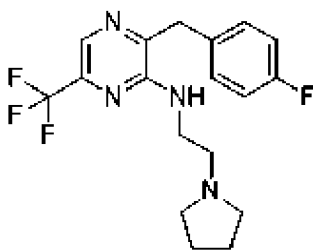


[0630] В грушевидную колбу объемом 125 мл добавляли *трет*-бутил-4-((3-(4-фторбензил)-6-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,169 г, 0,361 ммоль) и хлорид водорода (0,361 мл, 1,444 ммоль) в диоксане (3 мл). Полученный светло-коричневый раствор перемешивали при 50°C в течение 3 часов, а затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 369,4.

[0631] СТАДИЯ С: N-(1,3-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-6-(трифторметил)пиразин-2-амин

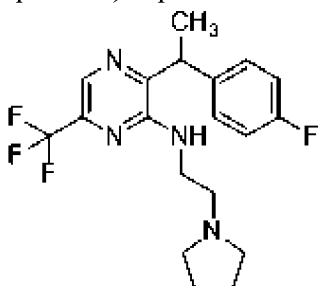
[0632] Грушевидную колбу объемом 125 мл заполняли 3-(4-фторбензил)-N-(3-метилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)пиразин-2-амином (133 мг, 0,361 ммоль) и формальдегидом (0,055 мл, 0,715 ммоль) в метаноле (3 мл). К полученному светло-коричневому раствору добавляли цианотригидроборат натрия (44,9 мг, 0,715 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (11,5 мг, 6,42%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,81 (д, J=6,60 Гц, 3 H), 1,71-1,88 (м, 1 H), 2,02-2,14 (м, 1 H), 2,18-2,27 (м, 1 H), 2,87 (с, 5 H), 3,12-3,22 (м, 1 H), 3,46-3,59 (м, 2 H), 3,95-4,06 (м, 1 H), 4,08-4,24 (м, 2 H), 6,95-7,10 (м, 2 H), 7,17-7,32 (м, 2 H), 8,01-8,08 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 383,3.

[0633] ПРИМЕР 93: 3-(4-фторбензил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиразин-2-амин



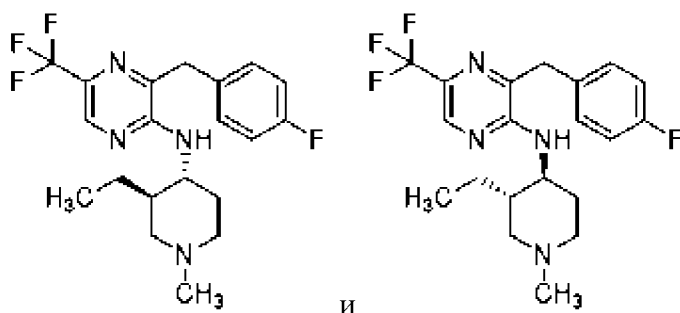
[0634] В сосуд объемом 40 мл добавляли 3-хлор-2-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пирозин (0,081 г, 0,279 ммоль), 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин (0,038 г, 0,334 ммоль), (R)-2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-динафтил (0,017 г, 0,028 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,026 г, 0,028 ммоль), карбонат цезия (0,182 г, 0,557 ммоль) и толуол (4 мл). Полученную светло-коричневую суспензию дегазировали N_2 и нагревали при 90°C всю ночь. Смесь последовательно перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (9,3 мг, 6,9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,90-2,02 (м, 2 H), 2,07-2,17 (м, 2 H), 3,02-3,13 (м, 2 H), 3,39-3,46 (м, 2 H), 3,65-3,77 (м, 2 H), 3,79-3,87 (м, 2 H), 4,09-4,16 (м, 2 H), 6,98-7,07 (м, 2 H), 7,19-7,28 (м, 2 H), 8,08-8,14 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,3.

[0635] ПРИМЕР 94: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пирозин-2-амин

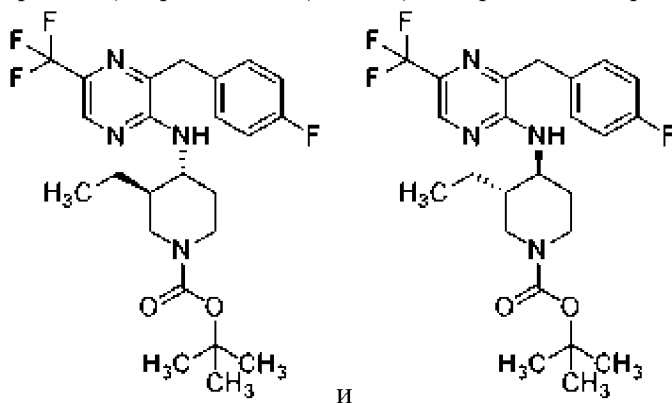


[0636] В сосуд объемом 20 мл добавляли 3-хлор-2-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(трифторметил)пирозин (487 мг, 1,6 ммоль), 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин (201 мг, 1,760 ммоль), DIPEA (0,557 мл, 3,20 ммоль) и диоксан (2 мл). Полученный оранжевый раствор нагревали при 110°C всю ночь, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 40-90% водн. ACN (80%, 10 mM NH_4HCO_3) в воде (10 mM NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения (82,8 мг, 13,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,64 (д, $J=6,90$ Гц, 3 H) 1,90-2,14 (м, 4 H) 2,87-3,10 (м, 2 H) 3,33-3,45 (м, 2 H) 3,54-3,71 (м, 2 H) 3,73-3,83 (м, 2 H) 4,29-4,43 (м, 1 H) 7,01 (с, 2 H) 7,23-7,32 (м, 2 H) 8,17-8,27 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,5.

[0637] ПРИМЕР 95: N-(*транс*-3-этил-1-метилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пирозин-2-амин

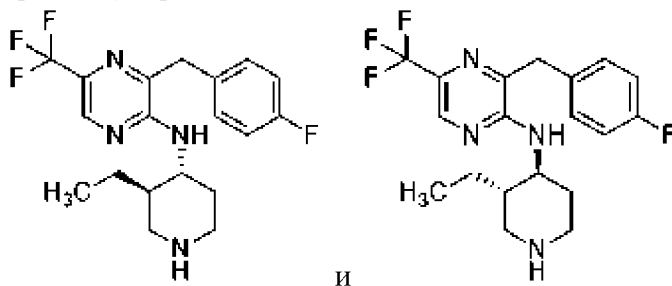


[0638] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-*транс*-3-этил-4-((3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



[0639] В сосуд объемом 40 мл добавляли $(\text{dppf})_2\text{PdCl}_2$ (0,034 г, 0,046 ммоль), Na_2CO_3 (0,098 г, 0,922 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,196 г, 0,830 ммоль), *трет*-бутил-*транс*-4-((3-хлор-5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)-3-этилпиперидин-1-карбоксилат (0,188 г, 0,461 ммоль) и диоксан (4,61 мл). Полученную оранжевую суспензию дегазировали N_2 и нагревали при 110°C всю ночь. Реакционную смесь затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого сиропа. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483,4.

[0640] СТАДИЯ В: *транс*-N-(3-этилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиразин-2-амин



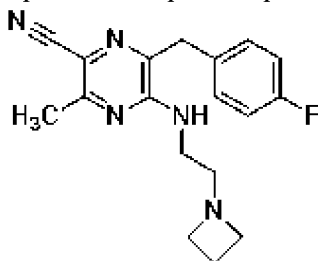
[0641] В грушевидную колбу объемом 125 мл добавляли *трет*-бутил-*транс*-3-этил-4-((3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиразин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (0,222 г, 0,461 ммоль) и хлорид водорода (0,461 мл, 1,844 ммоль) в диоксане (3 мл). Полученный светло-коричневый раствор перемешивали при 50°C в течение 3

часов, а затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой пленки. ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 383,4.

[0642] СТАДИЯ С: N-(*транс*-3-этил-1-метилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиразин-2-амин

[0643] В грушевидную колбу объемом 125 мл добавляли *транс*-N-(3-этилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиразин-2-амин (176 мг, 0,461 ммоль), формальдегид (0,071 мл, 0,913 ммоль) и метанол (3 мл). К полученному светло-коричневому раствору добавляли цианотригидроборат натрия (57,4 мг, 0,913 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (25,6 мг, 10,9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,66-0,87 (м, 4 H), 0,94-1,07 (м, 1 H), 1,84-2,02 (м, 2 H), 2,12-2,30 (м, 1 H), 2,68-2,81 (м, 1 H), 2,84-2,91 (м, 4 H), 3,07-3,23 (м, 1 H), 3,42-3,59 (м, 1 H), 4,15-4,37 (м, 2 H), 4,45-4,58 (м, 1 H), 7,09 (с, 2 H), 7,19-7,31 (м, 2 H), 8,31-8,38 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 397,5.

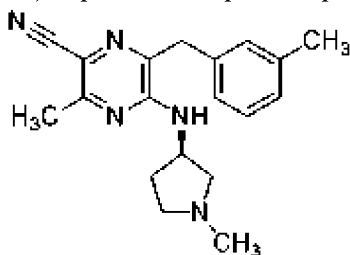
[0644] ПРИМЕР 96: 5-((2-(азетидин-1-ил)этил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбонитрил



[0645] Сосуд для микроволнового облучения объемом 5 мл, оснащенный магнитной мешалкой, заполняли раствором 5-((2-(азетидин-1-ил)этил)амино)-6-хлор-3-метилпиразин-2-карбонитрила (50,0 мг, 0,199 ммоль) и 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (56,3 мг, 0,238 ммоль) в диоксане (1,32 мл) и 2 М водным Na_2CO_3 (497 мкл, 0,993 ммоль). Далее добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (14,5 мг, 0,020 ммоль). Смесь обрызгивали азотом и сосуд закупоривали. Реакционную смесь перемешивали при 100°C всю ночь в термоблоке для реакции, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через гидрофильный PTFE фильтр 0,45 мкм Millipore®, промывали метанолом. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-100% водн. ACN (80%, 10 mM NH_4HCO_3) в воде (10 mM NH_4HCO_3), а затем градиента 10-40% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA). Содержащие продукт фракции выпаривали и сушили в вакууме с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (25,0 мг, 29%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 2,34-2,45 (м, 1 H), 2,54 (с, 4 H), 3,43 (т, $J=5,9$ Гц, 2

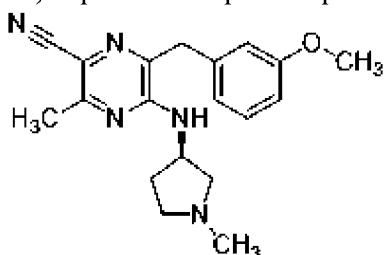
H), 3,72 (т, J=5,6 Гц, 2 H), 4,01 (с, 2 H), 4,05 (д, J=9,8 Гц, 2 H), 4,16-4,27 (м, 2 H), 7,02 (т, J=8,8 Гц, 2 H), 7,19-7,28 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 326,20.

[0646] ПРИМЕР 97: (R)-3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил



[0647] Сосуд для микроволнового облучения объемом 5 мл, оснащенный магнитной мешалкой, заполняли раствором (R)-6-хлор-3-метил-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила (93 мг, 0,37 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилбензил)-1,3,2-диоксаборолана (129 мг, 0,555 ммоль) в диоксане (1,85 мл). Раствор обрабатывали 2 М водным Na₂CO₃ (555 мкл, 1,11 ммоль). Сосуд откачивали и повторно заполняли азотом трижды. Далее добавляли PdCl₂(dppf) (27,1 мг, 0,037 ммоль), а сосуд откачивали и повторно заполняли азотом еще два раза. Сосуд закупоривали и реакционную смесь перемешивали при 110°C в микроволновом реакторе Biotage® в течение 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток поглощали в метаноле и фильтровали через гидрофильный PTFE фильтр 0,45 мкм Millipore®. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-100% водн. ACN (80%, 10 mM NH₄HCO₃) в воде (10 mM NH₄HCO₃), а затем градиента 10-60% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA). Содержащие продукт фракции выпаривали. Продукт поглощали в метаноле и фильтровали через основной картридж Agilent PL-HCO₃ 500 мг с удалением TFA. Фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (37,4 мг, 31%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,62 (дддд, J=13,2, 8,2, 6,6, 4,6 Гц, 1 H), 2,23-2,32 (м, 4 H), 2,34 (с, 3 H), 2,39-2,53 (м, 5 H), 2,70 (тд, J=8,9, 5,6 Гц, 1 H), 2,80 (дд, J=10,2, 6,8 Гц, 1 H), 4,02 (с, 2 H), 4,59 (ддт, J=9,0, 7,0, 4,4, 4,4 Гц, 1 H), 6,96-7,07 (м, 3 H), 7,12-7,19 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 322,20.

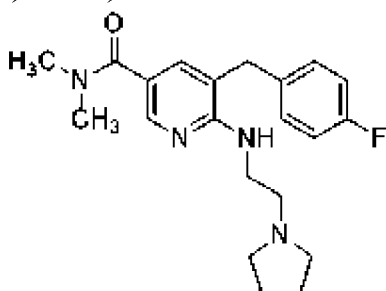
[0648] ПРИМЕР 98: (R)-6-(3-метоксибензил)-3-метил-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил



[0649] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 97 с применением (R)-6-хлор-3-метил-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-

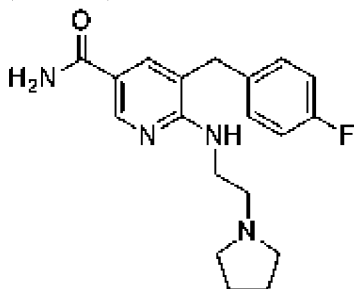
карбонитрила (81 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.), 2-(3-метоксибензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (119 мг, 0,480 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (23,4 мг, 0,032 ммоль) в диоксане (1,6 мл) и 2 М водного Na_2CO_3 (0,480 мл, 0,960 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (34,9 мг, 32%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,58-1,70 (м, 1 H), 2,29 (дтд, $J=13,7, 8,3, 8,3, 5,4$ Гц, 1 H), 2,35 (с, 3 H), 2,41-2,53 (м, 5 H), 2,72 (тд, $J=8,9, 5,6$ Гц, 1 H), 2,81 (дд, $J=10,2, 6,8$ Гц, 1 H), 3,74 (с, 3 H), 4,03 (с, 2 H), 4,60 (ддт, $J=8,8, 6,9, 4,6, 4,6$ Гц, 1 H), 6,75-6,82 (м, 3 H), 7,18 (т, $J=7,8$ Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,20.

[0650] ПРИМЕР 99: 5-(4-фторбензил)-N, N-диметил-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинамид



[0651] Сосуд объемом 8 мл заполняли 5-(4-фторбензил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотиновой кислотой (61,56 мг, 0,179 ммоль), диметиламином (0,179 мл, 0,358 ммоль), НАТУ (74,9 мг, 0,197 ммоль) и DIPEA (0,094 мл, 0,537 ммоль) в DMF (2 мл). Полученный коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 30 мм ID x 100 мм) с применением градиента 10-100% водн. ACN (80%, 10 mM NH_4HCO_3) в воде (10 mM NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения (26,3 мг, 39,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,78 (с, 4 H), 2,53 (с, 4 H), 2,68 (с, 2 H), 3,05 (с, 6 H), 3,56 (с, 2 H), 3,83 (с, 2 H), 7,03 (с, 2 H), 7,18-7,27 (м, 3 H), 8,09 (д, $J=2,26$ Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371,4.

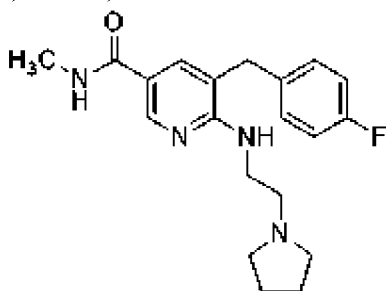
[0652] ПРИМЕР 100: 5-(4-фторбензил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинамид



[0653] Указанное в заголовке соединение (32,4 мг, 52,9%) получали как в ПРИМЕРЕ 99 с применением 5-(4-фторбензил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотиновой кислоты (61,5 мг, 0,179 ммоль, 1 экв.) и аммония хлорида (19,15 мг, 0,358 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,76 (уш. с, 4 H) 2,44-2,59 (м, 4

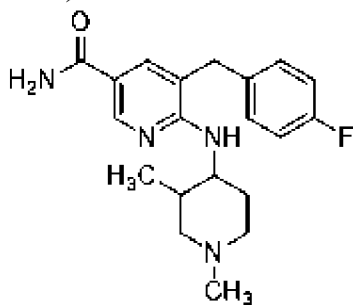
H), 2,65-2,74 (м, 2 H), 3,47-3,60 (м, 2 H), 3,78-3,88 (м, 2 H), 6,98 (с, 2 H), 7,12-7,19 (м, 2 H), 7,70-7,79 (м, 1 H), 8,46-8,53 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 343,4.

[0654] ПРИМЕР 101: 5-(4-фторбензил)-N-метил-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинамид



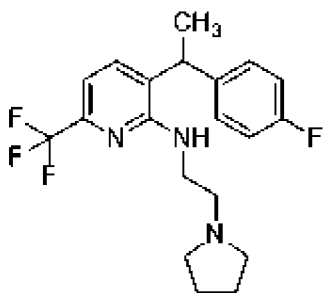
[0655] Указанное в заголовке соединение (26,3 мг, 41,2%) получали как в ПРИМЕРЕ 99 с применением 5-(4-фторбензил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотиновой кислоты (61,5 мг, 0,179 ммоль, 1 экв.) и метанамина (0,179 мл, 0,358 ммоль). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,76 (с, 4 H), 2,50 (с, 4 H), 2,66 (с, 2 H), 2,86 (с, 3 H), 3,55 (с, 2 H), 3,84 (с, 2 H), 6,93-7,08 (м, 2 H), 7,15-7,24 (м, 2 H), 7,57-7,66 (м, 1 H), 8,40-8,47 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 357,3.

[0656] ПРИМЕР 102: 6-((1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-5-(4-фторбензил)никотинамид

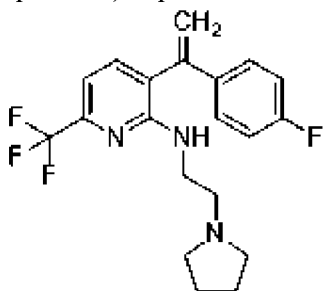


[0657] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 6-((1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-5-(4-фторбензил)никотиновую кислоту (41,8 мг, 0,117 ммоль), хлорид аммония (12,52 мг, 0,234 ммоль), НАТУ (66,7 мг, 0,176 ммоль) и DIPEA (0,082 мл, 0,468 ммоль) в DMF (2 мл). Полученный коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Gemini® 30 мм ID x 100 мм) с применением градиента 10-100% водн. ACN (80%, 10 mM NH_4HCO_3) в воде (10 mM NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси цис- и транс-изомеров (15,1 мг, 36,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,67 (д, $J=6,51$ Гц, 3 H), 1,32-1,49 (м, 1 H), 1,58-1,72 (м, 1 H), 1,74-1,84 (м, 1 H), 1,88-2,01 (м, 1 H), 2,06-2,17 (м, 1 H), 2,26 (с, 3 H), 2,79-2,91 (м, 2 H), 3,62-3,76 (м, 1 H), 3,88 (с, 2 H), 7,02 (с, 2 H), 7,17-7,27 (м, 2 H), 7,68-7,79 (м, 1 H), 8,48 (д, $J=2,29$ Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 357,4.

[0658] ПРИМЕР 103: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин



[0659] СТАДИЯ А: 3-(1-(4-фторфенил)винил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин

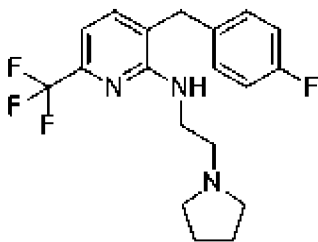


[0660] В сосуд для микроволнового облучения объемом 8 мл добавляли 3-бром-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (0,1 г, 0,278 ммоль), 2-(1-(4-фторфенил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,103 г, 0,417 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,041 г, 0,056 ммоль) и Na_2CO_3 (0,088 г, 0,834 ммоль) в диоксане (2,224 мл) и воде (0,556 мл). Полученную органическую суспензию дегазировали N_2 и нагревали при 100°C в течение 6 часов. Реакционную смесь далее обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc . Органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого сиропа, который использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,5.

[0661] СТАДИЯ В: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин

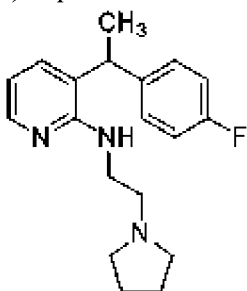
[0662] В грушевидную колбу объемом 125 мл добавляли 3-(1-(4-фторфенил)винил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (105 мг, 0,278 ммоль) и палладий на углеродном носителе 10% (29,6 мг, 0,028 ммоль) в метаноле (4 мл). Полученную черную суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон) всю ночь. Реакционную смесь впоследствии фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (22,9 мг, 16,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,54 (д, $J=7,03$ Гц, 3 H), 1,83-2,08 (м, 4 H), 2,87-3,05 (м, 2 H), 3,28-3,37 (м, 2 H), 3,49-3,74 (м, 4 H), 4,04-4,15 (м, 1 H), 6,93-7,00 (м, 2 H), 7,00-7,05 (м, 1 H), 7,12-7,23 (м, 2 H), 7,53 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,5.

[0663] ПРИМЕР 104: 3-(4-фторбензил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин

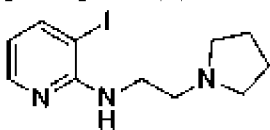


[0664] В сосуд для микроволнового облучения объемом 8 мл добавляли 3-бром-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (0,1 г, 0,278 ммоль), 2-(4-фторбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,098 г, 0,417 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,041 г, 0,056 ммоль) и Na_2CO_3 (0,088 г, 0,834 ммоль) в диоксане (2,22 мл) и воде (0,560 мл). Полученную оранжевую суспензию дегазировали N_2 , а затем нагревали при 100°C в течение 6 часов. Смесь затем фильтровали и очищали методом ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (25,4 мг, 19,0%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,94-2,07 (м, 2 H), 2,10-2,22 (м, 2 H), 3,05-3,18 (м, 2 H), 3,42-3,51 (м, 2 H), 3,71-3,81 (м, 2 H), 3,81-3,86 (м, 2 H), 3,90 (с, 2 H), 6,98-7,03 (м, 1 H), 7,08 (с, 2 H), 7,20-7,26 (м, 2 H), 7,27-7,32 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,4.

[0665] ПРИМЕР 105: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиридин-2-амин



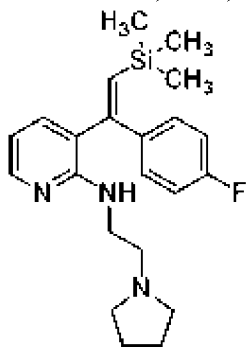
[0666] СТАДИЯ А: 3-йод-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиридин-2-амин



[0667] К раствору 2-фтор-3-йодпиридина (200 мг, 896,92 мкмоль) и 2-пирролидин-1-илэтанамин (153,63 мг, 1,35 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли DIPEA (1,56 мл, 8,97 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Четыре реакции в одном масштабе (200 мг x 4) были объединены для отработки. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный концентрат очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейный эфир/EtOAc (1:0-1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (487 мг, 42%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,77-1,82 (м, 4 H), 2,55-2,60 (м, 4 H), 2,75 (т, $J=6,3$ Гц, 2 H), 3,51 (тд, $J=6,2, 5,0$ Гц, 2 H), 5,58 (уш. с, 1 H), 6,30

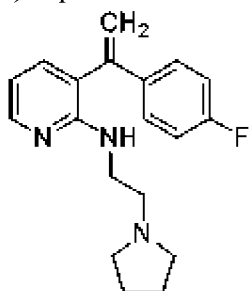
(дд, $J=7,5, 4,9$ Гц, 1 Н), 7,81 (дд, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1 Н), 8,06 (дд, $J=4,9, 1,8$ Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 318,0.

[0668] СТАДИЯ В: (E)-3-(1-(4-фторфенил)-2-(триметилсилил)винил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиридин-2-амин



[0669] В круглодонную колбу, содержащую 3-йод-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиридин-2-амин (300 мг, 945,87 мкмоль) и (Z)-(2-(4-фторфенил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)винил)триметилсилан (454,42 мг, 1,42 ммоль) в диоксане (3 мл), добавляли $PdCl_2(dppf)$ (138,42 мг, 189,17 мкмоль) и 2 М Na_2CO_3 (1,18 мл). Суспензию дегазировали N_2 несколько раз. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 , а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (1:0-1:2) с получением указанного в заголовке соединения в виде черно-коричневого масла (340 мг, 93,7%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. -0,03 - -0,01 (м, 9 Н), 1,73 (уш. т, $J=3,4$ Гц, 4 Н), 2,42 (уш. с, 4 Н), 2,56 (т, $J=6,0$ Гц, 2 Н), 3,36-3,42 (м, 2 Н), 5,24 (уш. с, 1 Н), 6,02 (с, 1 Н), 6,52 (дд, $J=7,2, 5,0$ Гц, 1 Н), 6,96-7,03 (м, 2 Н), 7,16-7,24 (м, 3 Н), 8,04 (дд, $J=5,1, 1,8$ Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 384,3.

[0670] СТАДИЯ С: 3-(1-(4-фторфенил)винил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиридин-2-амин



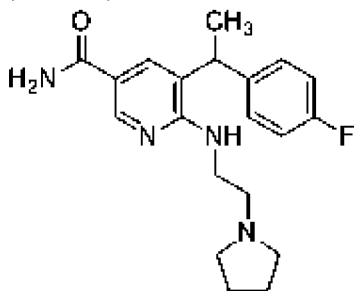
[0671] В круглодонную колбу, содержащую (E)-3-(1-(4-фторфенил)-2-(триметилсилил)винил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиридин-2-амин (340 мг, 886,40 мкмоль) в DCM (2 мл), добавляли TFA (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в DCM (20 мл) и доводили до pH 8~9 добавлением насыщенного водн. Na_2CO_3 . Органические слои отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде черно-коричневого масла (210 мг, 68,4%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 1,69 (уш. с, 4 Н), 2,45

(уш. с, 4 Н), 2,63 (уш. с, 2 Н), 3,44 (уш. д, $J=5,7$ Гц, 2 Н), 4,87 (уш. с, 1 Н), 5,34 (д, $J=0,7$ Гц, 1 Н), 5,71 (д, $J=0,9$ Гц, 1 Н), 6,62 (дд, $J=7,3$, 5,1 Гц, 1 Н), 7,00 (т, $J=8,7$ Гц, 2 Н), 7,28-7,34 (м, 3 Н), 8,13 (дд, $J=5,1$, 2,0 Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 312,2.

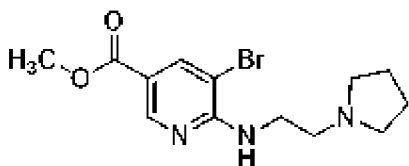
[0672] СТАДИЯ D: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиридин-2-амин

[0673] В круглодонную колбу, содержащую 3-(1-(4-фторфенил)винил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиридин-2-амин (200 мг, 642,27 мкмоль) в MeOH (5 мл), добавляли Pd/C (60 мг, чистота 10% во влажном состоянии). Суспензию дегазировали в вакууме, продували H_2 несколько раз и перемешивали при 25°C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм). Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 10 мкм, 50 мм ID x 250 мм) с применением градиента 5-35% ACN в воде (0,05% HCl) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (35 мг, 51,3%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 1,93-1,98 (м, 3 Н), 2,16 (уш. с, 4 Н), 2,88-3,19 (м, 2 Н), 3,52-3,81 (м, 4 Н), 3,95-4,12 (м, 1 Н), 4,37-4,54 (м, 1 Н), 4,75-4,93 (м, 1 Н), 6,87-7,01 (м, 3 Н), 7,31 (уш. д, $J=0,7$ Гц, 2 Н), 7,76 (уш. д, $J=6,2$ Гц, 1 Н), 7,96 (уш. д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,38 (уш. с, 1 Н), 11,75 (уш. с, 1 Н), 14,95 (уш. с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 314,3.

[0674] ПРИМЕР 106: 5-(1-(4-фторфенил)этил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинамид



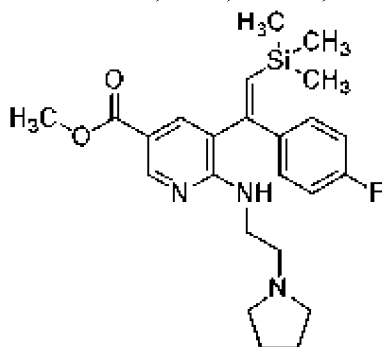
[0675] СТАДИЯ A: метил-5-бром-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинат



[0676] К раствору метил-5-бром-6-хлор-пиридин-3-карбоксилата (2 г, 7,98 ммоль) и 2-пирролидин-1-илэтанамина (1 г, 8,78 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DIPEA (3,1 г, 23,95 ммоль, 4,17 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем выливали в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2) с элюированием с градиентом петролейного эфира/EtOAc (1:0-1:2). Содержащие продукт фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (940,0 мг, 35%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 1,77-1,84 (м, 4 Н), 2,54-2,61 (м, 4 Н), 2,76

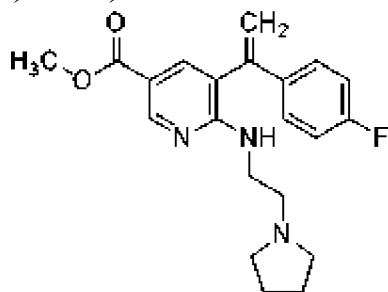
(т, $J=6,1$ Гц, 2 Н), 3,56-3,64 (м, 2 Н), 3,87 (с, 3 Н), 6,18 (уш. с, 1 Н), 8,18 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 8,70 (д, $J=2,0$ Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 328,0.

[0677] СТАДИЯ В: метил(Е)-5-(1-(4-фторфенил)-2-(триметилсилил)винил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинат



[0678] В круглодонную колбу, содержащую метил-5-бром-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинат (700 мг, 2,13 ммоль) и (Z)-(2-(4-фторфенил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)винил)триметилсилан (1,02 г, 3,20 ммоль) в диоксане (8 мл), добавляли $PdCl_2(dppf)$ (312,12 мг, 426,6 мкмоль) и 2 М Na_2CO_3 (2,67 мл). Суспензию дегазировали в вакууме и продували N_2 несколько раз. Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 , а затем выливали в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2) с элюированием с градиентом петролейного эфира/ $EtOAc$ (1:0-1:2). Содержащие продукт фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде черно-коричневого масла (780,0 мг, 79%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. -0,01 (с, 9 Н), 1,71-1,75 (м, 4 Н), 2,41 (уш. с, 4 Н), 2,55 (т, $J=6,0$ Гц, 2 Н), 3,41-3,45 (м, 2 Н), 3,87 (с, 3 Н), 5,67-5,74 (м, 1 Н), 6,04 (с, 1 Н), 6,97-7,03 (м, 2 Н), 7,19-7,24 (м, 2 Н), 7,78 (д, $J=2,2$ Гц, 1 Н), 8,71 (д, $J=2,2$ Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 442,3.

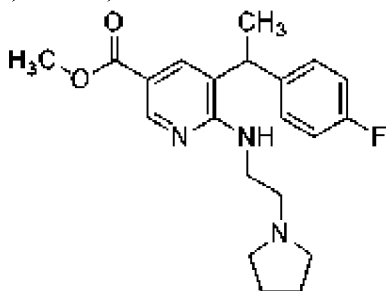
[0679] СТАДИЯ С: метил-5-(1-(4-фторфенил)винил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинат



[0680] В круглодонную колбу, содержащую метил(Е)-5-(1-(4-фторфенил)-2-(триметилсилил)винил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинат (780 мг, 1,77 ммоль) в DCM (4 мл), добавляли TFA (8,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 16 часов, а затем концентрировали *in vacuo*. Концентрат растворяли в DCM (20 мл) и смесь доводили до pH 8~9 добавлением насыщенного водн. Na_2CO_3 .

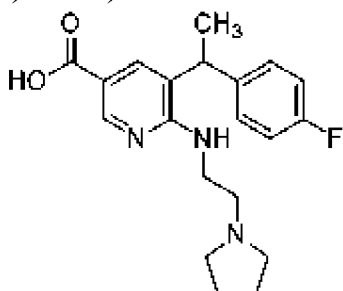
Органический слой отделяли и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (640,0 мг, 94%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,63 (дт, $J=6,7, 3,2$ Гц, 4 Н), 2,31 (уш. с, 4 Н), 2,51 (т, $J=6,0$ Гц, 2 Н), 3,40-3,46 (м, 2 Н), 3,88 (с, 3 Н), 5,37 (уш. с, 1 Н), 5,39 (с, 1 Н), 5,73 (с, 1 Н), 6,97-7,04 (м, 2 Н), 7,27-7,32 (м, 2 Н), 7,90 (д, $J=2,2$ Гц, 1 Н), 8,80 (д, $J=2,2$ Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370,2.

[0681] СТАДИЯ D: метил-5-(1-(4-фторфенил)этил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинат



[0682] В круглодонную колбу, содержащую метил-5-(1-(4-фторфенил)винил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинат (640 мг, 1,73 ммоль) в MeOH (5 мл), добавляли Pd/C (100 мг, 10% во влажном состоянии). Суспензию дегазировали в вакууме, продували H_2 несколько раз и перемешивали при 25°C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм). Смесь затем разбавляли MeOH (30 мл) и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (460,0 мг, 67%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,61 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н), 1,73 (уш. д, $J=2,5$ Гц, 4 Н), 2,37 (уш. с, 2 Н), 2,41-2,77 (м, 4 Н), 3,34-3,49 (м, 2 Н), 3,83-3,89 (м, 1 Н), 3,90 (с, 3 Н), 5,53 (уш. с, 1 Н), 6,92-7,01 (м, 2 Н), 7,08-7,16 (м, 2 Н), 8,03 (д, $J=1,5$ Гц, 1 Н), 8,73 (д, $J=2,0$ Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,2.

[0683] СТАДИЯ E: 5-(1-(4-фторфенил)этил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотиновая кислота

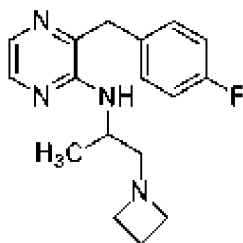


[0684] В сосуд под давлением, содержащий метил-5-(1-(4-фторфенил)этил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинат (100 мг, 269,22 мкмоль) в диоксане (0,5 мл), добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3,70 мл, 25,97 ммоль, 27% водн.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов, а затем гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали EtOAc (8 мл x 3). Водную фазу концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (50 мг, 51%), которое использовали без дополнительной очистки.

[0685] СТАДИЯ F: 5-(1-(4-фторфенил)этил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинамид

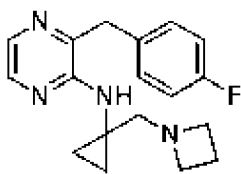
[0686] В круглодонную колбу, содержащую 5-(1-(4-фторфенил)этил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотиновую кислоту (50 мг, 139,89 мкмоль) и NH_4Cl (11,22 мг, 209,84 мкмоль) в DMF (1 мл), добавляли HATU (106,38 мг, 279,78 мкмоль) и DIPEA (73,10 мкл, 419,67 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 35%-65% ACN в воде (0,05% NH_4OH). Содержащие продукт фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,0 мг, 6,33%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,61-1,66 (м, 3 H), 1,74 (уш. с, 4 H), 2,32-2,51 (м, 5 H), 2,63-2,76 (м, 1 H), 3,35-3,53 (м, 2 H), 3,82-3,94 (м, 1 H), 5,45-5,54 (м, 1 H), 6,90-7,01 (м, 2 H), 7,14 (дд, $J=5,4, 2,1$ Гц, 2 H), 7,28 (уш. д, $J=3,3$ Гц, 2 H), 8,00 (уш. д, $J=2,2$ Гц, 1 H), 8,41-8,52 (м, 1H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,3.

[0687] ПРИМЕР 107: N-(1-(азетидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин



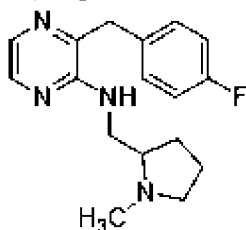
[0688] Смесь 2-хлор-3-(4-фторбензил)пиразина (25 мг, 0,112 ммоль), 1-(азетидин-1-ил)пропан-2-амин (26 мг, 0,23 ммоль) и карбоната цезия (110 мг, 0,337 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 24 часов. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 30 мм ID x 100 мм) с применением градиента 10-100% водн. ACN (80%, 10 mM NH_4HCO_3) в воде (10 mM NH_4HCO_3). Продукт повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini®) с элюированием градиентом 10-100% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (3,0 мг, 9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 3,01 1,22-1,27 (м, 3 H), 1,22-1,27 (м, 3 H), 2,05-2,20 (м, 2 H), 3,12-3,21 (м, 1 H), 3,35-3,46 (м, 3 H), 3,51-3,60 (м, 1 H), 3,64-3,72 (м, 1 H), 3,82-3,89 (м, 1 H), 4,20-4,26 (м, 2 H), 4,21-4,25 (м, 2 H), 6,97-7,06 (м, 2 H), 7,13-7,20 (м, 2 H), 7,13-7,19 (м, 2 H), 7,26-7,29 (м, 1 H), 8,11-8,18 (м, 2 H), 8,29-8,30 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301,2.

[0689] ПРИМЕР 108: N-(1-(азетидин-1-илметил)циклопропил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин



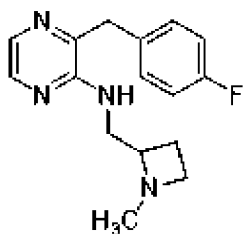
[0690] Смесь 2-хлор-3-(4-фторбензил)пиразина (25 мг, 0,112 ммоль), 1-(азетидин-1-илметил)циклопропан-1-амин (28 мг, 0,23 ммоль) и карбоната цезия (110 мг, 0,337 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 24 часов. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Gemini® 30 мм ID x 100 мм) с применением градиента 10-100% водн. ACN (80%, 10 mM NH₄HCO₃) в воде (10 mM NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения (5,8 мг, 17%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,39-0,44 (м, 2 H), 0,40-0,44 (м, 2 H), 0,63-0,67 (м, 2 H), 1,89-1,96 (м, 2 H), 2,85-2,90 (м, 2 H), 3,45-3,48 (м, 2 H), 3,55-3,60 (м, 2 H), 4,16-4,20 (м, 2 H), 6,96-7,02 (м, 2 H), 7,12-7,18 (м, 2 H), 7,94-7,98 (м, 1 H), 8,04-8,06 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 313,1.

[0691] ПРИМЕР 109: 3-(4-фторбензил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)пиразин-2-амин



[0692] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 108 с применением (1-метилпирролидин-2-ил)метанамина (26 мг, 0,23 ммоль, 2,0 экв.) и получали в виде белого твердого вещества (7,7 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,67-1,80 (м, 2 H), 1,91-1,99 (м, 1 H), 2,07-2,15 (м, 1 H), 2,21-2,24 (м, 3 H), 2,39-2,45 (м, 1 H), 2,58-2,64 (м, 1 H), 3,20-3,27 (м, 1 H), 3,66-3,74 (м, 1 H), 4,12-4,19 (м, 1 H), 4,27-4,33 (м, 1 H), 4,48-4,56 (м, 1 H), 6,95-7,02 (м, 2 H), 7,06-7,12 (м, 2 H), 7,90-7,94 (м, 1 H), 8,03-8,06 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 301,2.

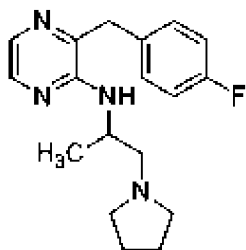
[0693] ПРИМЕР 110: 3-(4-фторбензил)-N-((1-метилазетидин-2-ил)метил)пиразин-2-амин



[0694] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 108 с применением (1-метилазетидин-2-ил)метанамина (67,5 мг, 0,674 ммоль, 10 экв.) и получали в виде серой пленки (1,5 мг, 7,78%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,73-1,86 (м, 1 H), 2,07-2,20 (м, 1 H), 2,35 (с, 3 H), 3,24 (квин., J=6,05 Гц, 1 H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,56

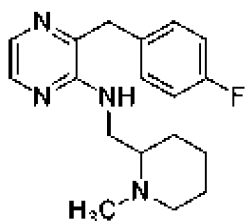
(дт, $J=10,42$, 7,28 Гц, 1 H), 3,61-3,75 (м, 2 H), 4,23-4,37 (м, 2 H), 6,95-7,06 (м, 2 H), 7,09-7,17 (м, 2 H), 7,84 (д, $J=2,64$ Гц, 1 H), 8,02 (д, $J=2,64$ Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 287,2.

[0695] ПРИМЕР 111: 3-(4-фторбензил)-N-(1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)пиразин-2-амин



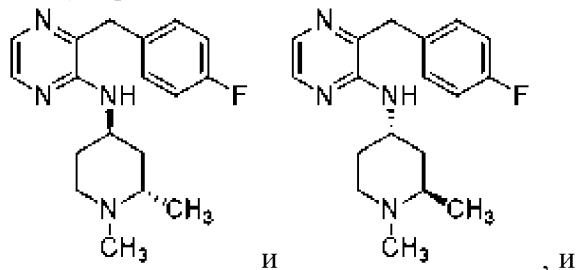
[0696] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 108 с использованием 2-хлор-3-(4-фторбензил)пиразина (20 мг, 0,090 ммоль, 1 экв.) и 1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-амин (17,28 мг, 0,135 ммоль) и получали в виде белой пленки (1,5 мг, 5,31%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,03 (д, $J=6,53$ Гц, 3 H), 1,56-1,65 (м, 4 H), 2,31-2,46 (м, 5 H), 2,50-2,61 (м, 1 H), 3,96 (с, 2H), 4,06-4,18 (м, 1 H), 6,85-6,96 (м, 2 H), 7,06-7,13 (м, 2 H), 7,56 (д, $J=3,01$ Гц, 1 H), 7,83 (д, $J=2,76$ Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 315,3.

[0697] ПРИМЕР 112: 3-(4-фторбензил)-N-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)пиразин-2-амин

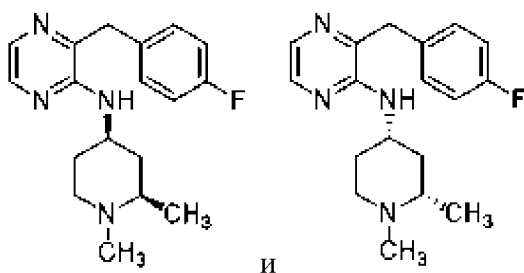


[0698] Указанное в заголовке соединение (3,8 мг, 11%) получали как в ПРИМЕРЕ 108 с применением (1-метилпиперидин-2-ил)метанамина (29 мг, 0,23 ммоль, 2). ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 315,3.

[0699] ПРИМЕР 113: N-(*транс*-1,2-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин

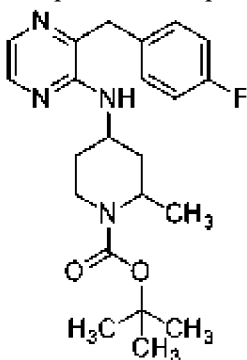


[0700] ПРИМЕР 114: N-(*цис*-1,2-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин



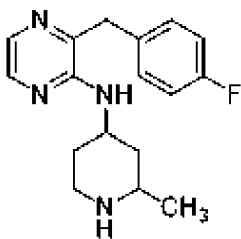
и

[0701] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-4-((3-(4-фторбензил)пиразин-2-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат



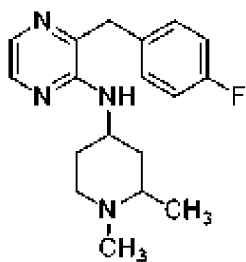
[0702] Смесь 2-хлор-3-(4-фторбензил)пиразина (200 мг, 791,39 мкмоль), *трет*-бутил-4-амино-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (203,52 мг, 949,67 мкмоль), Pd(OAc)₂ (8,88 мг, 639,57 мкмоль), BINAP (24,64 мг, 39,57 мкмоль) и Cs₂CO₃ (360,99 мг, 1,11 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира/EtOAc (3:1) в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого масла (180 мг, 56,8%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 401,2.

[0703] СТАДИЯ В: 3-(4-фторбензил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин



[0704] К раствору *трет*-бутил-4-((3-(4-фторбензил)пиразин-2-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 329,97 мкмоль) в DCM (10 мл) в атмосфере N₂ добавляли TFA (564,37 мг, 4,95 ммоль, 366,47 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов, а затем концентрировали. Добавляли этилацетат (10 мл). Смесь доводили до pH 9 насыщенным водн. Na₂CO₃ (3 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x3) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (7:1) в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого масла (90 мг, 90,8%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 301,1.

[0705] СТАДИЯ С: N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин

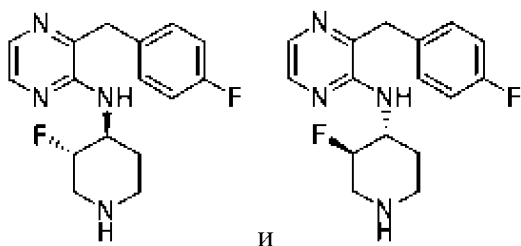


[0706] К раствору 3-(4-фторбензил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амина (87 мг, 289,64 мкмоль) в MeOH (8 мл) добавляли формальдегид (94,02 мг, 1,16 ммоль, 86,26 мкл, 37% водн.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Далее добавляли NaBH(OAc)₃ (306,93 мг, 1,45 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, а затем выливали в воду (5 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (7:1) в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого масла (62,6 мг, 68,7%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 315,2.

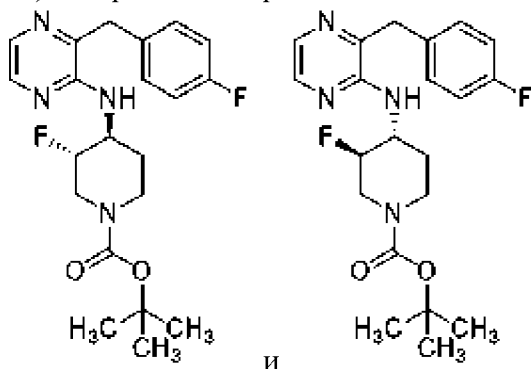
[0707] СТАДИЯ D: N-(*транс*-1,2-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин и N-(*цис*-1,2-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин

[0708] N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин (62,6 мг, 199,11 мкмоль) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 10 мкм, ID 25 мм x 150 мм) с применением градиента 46-76% ACN в воде (0,05% NH₄OH) с получением двух изомеров, которые были обозначены произвольно. Энантиомер с поздним элюированием был обозначен как N-(*транс*-1,2-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин (6 мг, 7,76%) и получали в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,99 (д, J=6,02 Гц, 3 Н), 1,53-1,57 (м, 2 Н), 1,83 (уш. с, 4 Н), 2,16 (с, 3 Н), 2,55 (дт, J=11,80, 3,76 Гц, 1 Н), 4,07 (с, 2 Н), 4,18 (дт, J=7,34, 3,73 Гц, 1 Н), 4,32 (уш. д, J=7,03 Гц, 1 Н), 7,04 (т, J=8,66 Гц, 2 Н), 7,20 (дд, J=8,41, 5,40 Гц, 2 Н), 7,79 (д, J=2,76 Гц, 1 Н), 7,96 (д, J=2,76 Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 315,2. Энантиомер с ранним элюированием был обозначен как N-(*цис*-1,2-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин (40 мг, 63,3%) и получали в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,97 (к, J=11,71 Гц, 1 Н), 1,09 (д, J=6,27 Гц, 3 Н), 1,27 (кд, J=12,30, 4,02 Гц, 1 Н), 1,91 (дт, J=4,14, 2,20 Гц, 2 Н), 2,04 (ддд, J=11,11, 6,09, 2,38 Гц, 1 Н), 2,19 (тд, J=12,30, 2,51 Гц, 1 Н), 2,28 (с, 3 Н), 2,87 (дт, J=11,92, 3,45 Гц, 1 Н), 3,81-3,92 (м, 1 Н), 4,00 (с, 2 Н), 4,05 (уш. д, J=7,78 Гц, 1 Н), 6,97-7,03 (м, 2 Н), 7,15 (дд, J=8,41, 5,40 Гц, 2 Н), 7,78 (д, J=2,76 Гц, 1 Н), 7,94 (д, J=2,76 Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 315,2.

[0709] ПРИМЕР 115: 3-(4-фторбензил)-N-(*транс*-3-фторпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин



[0710] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-*транс*-3-фтор-4-((3-(4-фторбензил)пиазин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

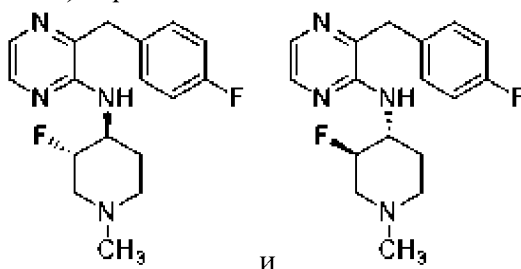


[0711] Указанное в заголовке соединение получали как на СТАДИИ А ПРИМЕРА 113 и ПРИМЕРА 114 с применением 2-хлор-3-(4-фторбензил)пиазина (130 мг, 514,40 мкмоль, 1,0 экв.), *трет*-бутил-*транс*-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (134,73 мг, 617,29 мкмоль), Pd(OAc)₂ (5,77 мг, 25,72 мкмоль), BINAP (16,02 мг, 25,72 мкмоль) и Cs₂CO₃ (234,64 мг, 720,17 мкмоль) в толуоле (10 мл) и получали в виде коричневого твердого вещества (131 мг, 52,1%). ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 405,2.

[0712] СТАДИЯ В: 3-(4-фторбензил)-N-(*транс*-3-фторпиперидин-4-ил)пиазин-2-амин

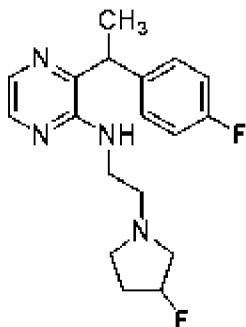
[0713] Указанное в заголовке соединение получали как на СТАДИИ В ПРИМЕРА 113 и ПРИМЕРА 114 с применением *трет*-бутил-*транс*-3-фтор-4-((3-(4-фторбензил)пиазин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 184,03 мкмоль, 1,0 экв.) и TFA (225,0 мкл) в DCM (8 мл) и получали в виде светло-желтого масла (51 мг, 91,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 2,09-2,17 (м, 1 H), 2,67-2,82 (м, 3 H), 3,04-3,15 (м, 1 H), 4,08 (с, 2 H), 4,13-4,32 (м, 3 H), 6,99-7,07 (м, 2 H), 7,19 (дд, J=8,60, 5,29 Гц, 2 H), 7,84 (д, J=2,87 Гц, 1 H), 7,97 (д, J=2,87 Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 305,1.

[0714] ПРИМЕР 116: N-(*транс*-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиазин-2-амин



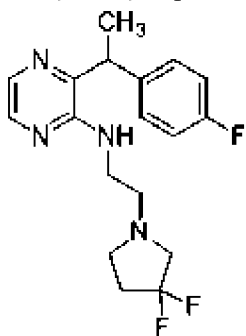
[0715] Указанное в заголовке соединение получали как на СТАДИИ С ПРИМЕРА 113 и ПРИМЕРА 114 с применением 3-(4-фторбензил)-N-(*транс*-3-фторпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин (32 мг, 105,15 мкмоль, 1 экв.), формальдегида (34,13 мг, 420,59 мкмоль, 37% водн.) и NaBH(OAc)₃ (111,42 мг, 525,73 мкмоль) в MeOH (5 мл) и получали в виде светло-желтого масла (30 мг, 89,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,23-1,33 (м, 2 Н), 1,92 (уш. с, 1 Н), 2,11-2,24 (м, 2 Н), 2,27 (с, 3 Н), 2,43 (уш. д, J=3,31 Гц, 1 Н), 2,69 -2,84 (м, 1 Н), 4,07 (с, 2 Н), 4,19 (уш. д, J=6,39 Гц, 1 Н), 4,22-4,43 (м, 1 Н), 6,97-7,08 (м, 2 Н), 7,18 (уш. т, J=6,28 Гц, 2 Н), 7,83 (уш. д, J=1,10 Гц, 1 Н), 7,97 (уш. с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 319,1.

[0716] ПРИМЕР 117: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



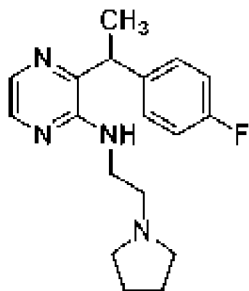
[0717] Смесь 2-(3-фторпирролидин-1-ил)этан-1-амин гидрохлорида (19,24 мг, 0,114 ммоль), 2-хлор-3-(1-(4-фторфенил)этил)пиразина (27 мг, 0,114 ммоль) и DIPEA (59,8 мкл, 0,342 ммоль) в диоксане (228 мкл) нагревали при 100°C в течение 5 часов, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 30 мм ID x 100 мм) с применением градиента 10-100% водн. ACN (80%, 10 mM NH₄HCO₃) в воде (10 mM NH₄HCO₃). Указанное в заголовке соединение получали в виде белой пленки (2,7 мг, 7,12%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,62 (дд, J=7,03, 1,13 Гц, 3 Н), 1,87-2,06 (м, 1 Н), 2,09-2,27 (м, 1 Н), 2,30-2,38 (м, 1 Н), 2,45-2,63 (м, 2 Н), 2,65-2,74 (м, 1 Н), 2,75-2,98 (м, 2 Н), 3,41-3,51 (м, 2 Н), 4,17-4,28 (м, 1 Н), 5,03-5,26 (м, 1 Н), 6,96-7,06 (м, 2 Н), 7,19-7,26 (м, 2 Н), 7,77 (квин., J=2,82 Гц, 1 Н), 7,90 (дд, J=2,70, 1,69 Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 333,1.

[0718] ПРИМЕР 118: N-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил)-3-(1-(4-фторфенил)этил)пиразин-2-амин

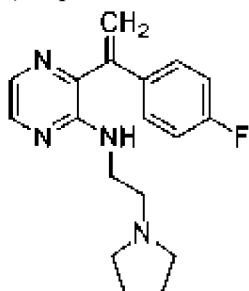


[0719] TFA соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 117 с применением 2-хлор-3-(1-(4-фторфенил)этил)пиразина (40 мг, 0,169 ммоль, 1 экв.) и 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этан-1-амин гидрохлорида (41,0 мг, 0,220 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (6 мг, 7,64%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,60 (д, $J=7,03$ Гц, 3 H), 2,11-2,29 (м, 2 H), 2,47-2,57 (м, 1 H), 2,59-2,71 (м, 3 H), 2,72-2,92 (м, 2 H), 3,35-3,46 (м, 2 H), 4,17 (к, $J=6,90$ Гц, 1 H), 6,95-7,04 (м, 2 H), 7,17-7,24 (м, 2 H), 7,76 (д, $J=2,89$ Гц, 1 H), 7,88 (д, $J=2,89$ Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351,1.

[0720] ПРИМЕР 119: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



[0721] СТАДИЯ А: 3-(1-(4-фторфенил)винил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



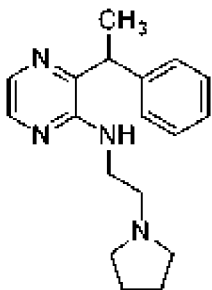
[0722] Смесь 3-хлор-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин (150 мг, 0,662 ммоль), 2-(1-(4-фторфенил)винил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (295 мг, 1,191 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (48,4 мг, 0,066 ммоль) и Na_2CO_3 (662 мкл, 1,323 ммоль) в диоксане (3,3 мл) дегазировали N_2 , а затем нагревали в закупоренной пробирке при 110°C в течение 16 часов. Смесь впоследствии очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (NH колонка) с применением градиента 5-80% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (170 мг, 82%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,1.

[0723] СТАДИЯ В: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин

[0724] Смесь 3-(1-(4-фторфенил)винил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин (170 мг, 0,544 ммоль) и 10% палладия на углеродном носителе (17,37 мг, 0,163 ммоль) в EtOAc (0,27 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (баллон) при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь затем очищали методом хроматографии на силикагеле (NH колонка) с применением градиента 5-50% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (109 мг, 63,7%). ^1H ЯМР

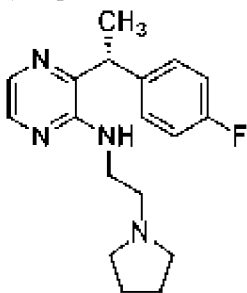
(400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,56 (д, J=6,97 Гц, 3 Н), 1,61-1,68 (м, 4 Н), 2,18-2,27 (м, 2 Н), 2,31-2,41 (м, 3 Н), 2,52-2,81 (м, 1 Н), 3,07-3,34 (м, 3 Н), 3,91 (к, J=6,97 Гц, 1 Н), 5,08 (уш. с, 1 Н), 6,80-6,94 (м, 2 Н), 7,02-7,14 (м, 2 Н), 7,75 (д, J=2,84 Гц, 1 Н), 7,84 (д, J=2,84 Гц, 1 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 315,1.

[0725] ПРИМЕР 120: 3-(1-фенилэтил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



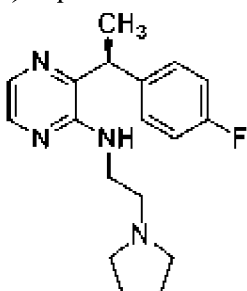
[0726] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 119, начиная с 3-хлор-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин (100 мг, 0,441 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-фенилвинил)-1,3,2-диоксаборолана (183 мг, 0,794 ммоль). Полученное промежуточное соединение 3-(1-фенилвинил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин (79 мг, 60,8%) восстанавливали с получением ТФА соли указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого масла (71 мг, последний этап 64,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,65 (д, J=6,90 Гц, 3 Н), 1,98 (уш. с, 4 Н), 2,90-3,30 (м, 3 Н), 3,37-3,53 (м, 1 Н), 3,60-3,70 (м, 1 Н), 3,71-3,79 (м, 1 Н), 4,26 (к, J=7,03 Гц, 1 Н), 7,18-7,25 (м, 3 Н), 7,27-7,33 (м, 2 Н), 7,90 (д, J=2,89 Гц, 1 Н), 7,97 (д, J=2,64 Гц, 1 Н).

[0727] ПРИМЕР 121: (R)-3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



и

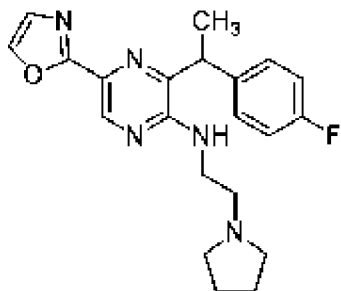
[0728] ПРИМЕР 122: (S)-3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



[0729] Рацемат 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин (95 мг) расщепляли методом хиральной СФХ (колонка Cellulose-2, 3 мкм, 4,6 мм ID

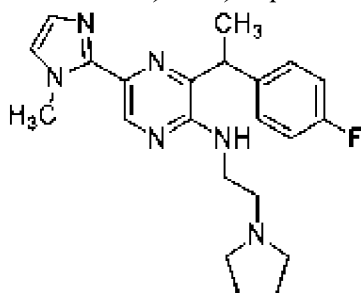
х 150 мм) с применением CO₂/EtOH (0,05% DEA) с получением указанных в заголовке энантиомеров. Энантиомер с ранним элюированием был обозначен R-стереохимической конфигурацией (39,9 мг, скорость восстановления 42%); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 315,1. Энантиомер с поздним элюированием был обозначен S-стереохимической конфигурацией (40,7 мг, скорость восстановления 43%); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 315,1.

[0730] ПРИМЕР 123: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(оксазол-2-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



[0731] В пробирку для микроволнового облучения, содержащую 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид (120 мг, 335,74 мкмоль), добавляли 2-хлор-1,1-диметоксиэтан (3,18 г, 25,56 ммоль, 2,92 мл). Смесь перемешивали при 130°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-40% ACN в воде (0,05% HCl) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (9,7 мг, 70,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,74 (уш. д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,92-2,11 (м, 4 H), 2,94 (уш. с, 1 H), 3,04 (уш. с, 1 H), 3,39-3,53 (м, 2 H), 3,64 (уш. д, J=7,9 Гц, 2 H), 3,79-3,97 (м, 2 H), 4,51 (уш. д, J=6,6 Гц, 1 H), 7,02 (уш. т, J=8,6 Гц, 2 H), 7,34-7,42 (м, 2 H), 7,86 (с, 1 H), 8,37 (с, 1 H), 8,81 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 382,1.

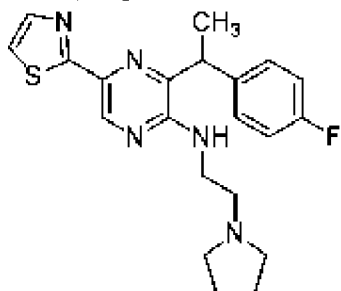
[0732] ПРИМЕР 124: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



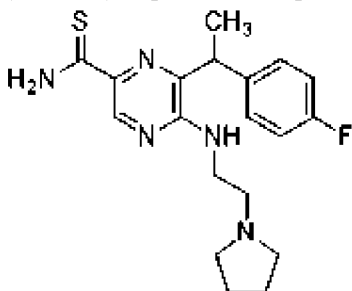
[0733] В круглодонную колбу, заполненную 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамидом (30 мг, 83,93 мкмоль), добавляли POCl₃ (825,00 мг, 5,38 ммоль, 0,5 мл) и 2,2-диметокси-N-метилэтанамин (463,50 мг, 3,89 ммоль, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов, а затем гасили добавлением **воды (20 мл)**. Водную фазу доводили до pH 8 при помощи водн. NaHCO₃ и экстрагировали **EtOAc (30 мл x 2)**. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini®

10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 15-45% ACN в воде (0,05% HCl) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде черно-коричневого твердого вещества (4,9 мг, 13,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,70 (д, $J=6,8$ Гц, 3 Н), 1,94-2,13 (м, 4 Н), 2,90-2,99 (м, 1 Н), 3,00-3,10 (м, 1 Н), 3,40-3,52 (м, 2 Н), 3,59-3,73 (м, 2 Н), 3,84-3,91 (м, 2 Н), 4,10 (с, 3 Н), 4,53 (к, $J=6,9$ Гц, 1 Н), 7,04 (т, $J=8,7$ Гц, 2 Н), 7,33-7,39 (м, 2 Н), 7,62 (дд, $J=9,7$, 2,0 Гц, 2 Н), 8,59 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,3.

[0734] ПРИМЕР 125: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-5-(тиазол-2-ил)пиразин-2-амин



[0735] СТАДИЯ А: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карботиоамид



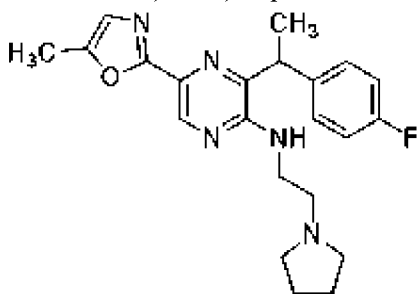
[0736] В пробирку для микроволнового облучения, заполненную 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамином (0,1 г, 279,78 мкмоль) в THF (1 мл), добавляли реагент Лавессона (169,74 мг, 419,67 мкмоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-40% ACN в воде (0,05% HCl). Указанное в заголовке соединения получали в виде желтой камеди (14 мг, 12,0%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,65 (д, $J=6,8$ Гц, 3 Н), 1,76-1,81 (м, 2 Н), 1,90 (уш. с, 2 Н), 2,36 (уш. д, $J=5,1$ Гц, 2 Н), 2,42-2,54 (м, 3 Н), 2,71 (ддд, $J=12,2$, 7,6, 4,7 Гц, 1 Н), 3,37 (ддт, $J=13,0$, 8,4, 4,3, 4,3 Гц, 1 Н), 3,43-3,54 (м, 1 Н), 4,03 (к, $J=7,0$ Гц, 1 Н), 5,90 (уш. с, 1 Н), 6,98 (уш. т, $J=8,7$ Гц, 2 Н), 7,08-7,17 (м, 2 Н), 7,37 (уш. с, 1 Н), 8,99 (уш. с, 1 Н), 9,28 (с, 1 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,1.

[0737] СТАДИЯ В: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-5-(тиазол-2-ил)пиразин-2-амин

[0738] В пробирку для микроволнового облучения, заполненную 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карботиоамидом (14 мг, 37,48 мкмоль), добавляли 2-хлор-1,1-диметоксиэтан (355,47 мг, 2,85 ммоль, 326,12 мкл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе, а затем

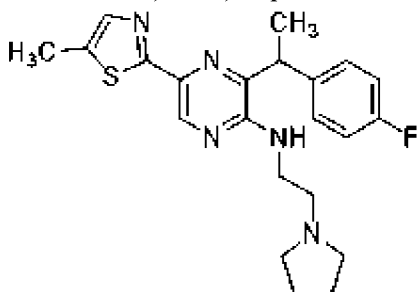
очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 20-50% ACN в воде (0,05% HCl) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (7,5 мг, 45,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,70 (д, J=6,5 Гц, 3 H), 1,98 (уш. с, 2 H), 2,08 (уш. с, 2 H), 2,88-3,09 (м, 2 H), 3,45 (уш. с, 2 H), 3,64 (уш. с, 2 H), 3,87 (уш. с, 2 H), 4,47 (уш. д, J=6,5 Гц, 1 H), 7,03 (уш. т, J=8,3 Гц, 2 H), 7,34-7,41 (м, 2 H), 7,85 (д, J=3,0 Гц, 1 H), 8,07 (д, J=3,0 Гц, 1 H), 8,79 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 398,0.

[0739] ПРИМЕР 126: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



[0740] В круглодонную колбу, заполненную 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-оксопропил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамидом (30 мг, 72,55 мкмоль), добавляли POCl₃ (0,3 мл, 3,23 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов, а затем откачивали с удалением POCl₃. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл), промывали насыщенным водн. NaHCO₃ и соевым раствором и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 15-45% ACN в воде (0,05% HCl) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (9,3 мг, 29,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,72 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 1,92-2,13 (м, 5 H), 2,55 (д, J=0,9 Гц, 3 H), 2,85-2,96 (м, 1 H), 3,02 (уш. д, J=11,0 Гц, 1 H), 3,38-3,51 (м, 2 H), 3,57-3,69 (м, 2 H), 3,77-3,96 (м, 2 H), 4,48 (к, J=6,6 Гц, 1 H), 7,01 (т, J=8,7 Гц, 2 H), 7,37 (дд, J=8,6, 5,3 Гц, 2 H), 7,48 (с, 1 H), 8,76 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 396,2.

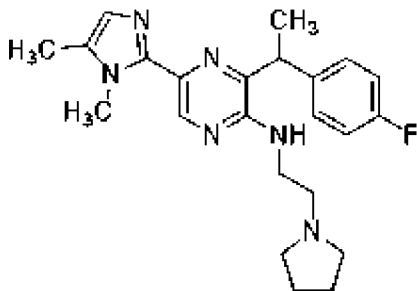
[0741] ПРИМЕР 127: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(5-метилтиазол-2-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



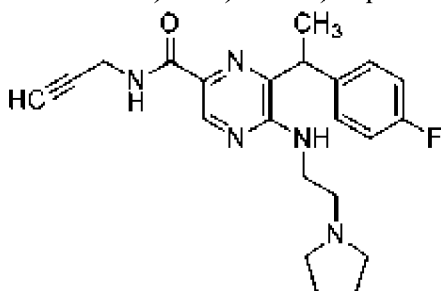
[0742] В пробирку для микроволнового облучения, заполненную 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-оксопропил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамидом (80 мг, 193,48 мкмоль) в THF (1 мл), добавляли реагент Лавессона (140,86 мг, 348,26 мкмоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа в микроволновом

реакторе, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 25-55% ACN в воде (0,05% HCl) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (12,1 мг, 22,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,69 (д, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,93-2,02 (м, 2 H), 2,04-2,13 (м, 2 H), 2,60 (д, $J=0,9$ Гц, 3 H), 2,88-3,07 (м, 2 H), 3,37-3,50 (м, 2 H), 3,58-3,69 (м, 2 H), 3,82-3,89 (м, 2 H), 4,46 (к, $J=6,9$ Гц, 1 H), 7,02 (т, $J=8,7$ Гц, 2 H), 7,36 (дд, $J=8,7, 5,4$ Гц, 2 H), 7,86 (д, $J=1,1$ Гц, 1 H), 8,75 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412,2.

[0743] ПРИМЕР 128: 5-(1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



[0744] СТАДИЯ А: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(проп-2-ин-1-ил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид



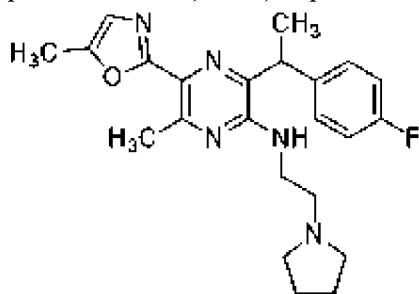
[0745] В круглодонную колбу, заполненную 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновой кислотой (0,2 г, 558,02 мкмоль) и 2-пропинамином (46,10 мг, 837,03 мкмоль, 53,61 мкл) в DMF (2 мл), добавляли DIPEA (216,36 мг, 1,67 ммоль, 291,59 мкл) и HATU (424,35 мг, 1,12 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем очищали методом препаративной ТСХ с применением DCM/MeOH (10:1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди (0,18 г, 79,9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,69 (д, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,80-1,89 (м, 4 H), 2,61 (т, $J=2,4$ Гц, 1 H), 2,72 (уш. с, 4 H), 2,77-2,94 (м, 2 H), 3,58-3,65 (м, 2 H), 4,18-4,22 (м, 2 H), 4,24-4,31 (м, 1 H), 6,98-7,05 (м, 2 H), 7,24-7,31 (м, 2 H), 8,59 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396,2.

[0746] СТАДИЯ В: 5-(1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин

[0747] В круглодонную колбу, заполненную 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(проп-2-ин-1-ил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамидом (80 мг, 202,29 мкмоль) и CH_3NH_2 (30% в EtOH, 2,02 ммоль, 0,5 мл) в толуоле (0,5 мл), добавляли цинка трифторметансульфонат (147,08 мг, 404,58 мкмоль). Смесь перемешивали при 120°C в

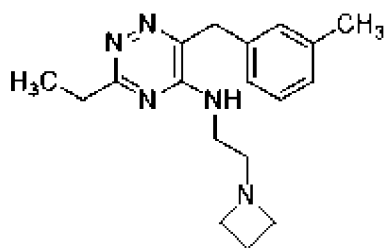
течение 16 часов, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (YMC-Actus ODS-AQ® 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 15-37% ACN в воде (0,05% HCl) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде желтого полутвердого вещества (6,1 мг, 6,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,69 (д, $J=7,0$ Гц, 3 H), 1,97-2,14 (м, 4 H), 2,89-3,00 (м, 1 H), 3,01-3,12 (м, 1 H), 3,30 (с, 3 H), 3,40-3,51 (м, 2 H), 3,59-3,73 (м, 2 H), 3,87 (т, $J=5,3$ Гц, 2 H), 3,97 (с, 3 H), 4,53 (к, $J=6,8$ Гц, 1 H), 7,04 (т, $J=8,8$ Гц, 2 H), 7,33-7,40 (м, 3 H), 8,53 (с, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,3.

[0748] ПРИМЕР 129: 3-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-5-(5-метилоксазол-2-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин



[0749] Раствор 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(2-оксопропил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксиамида (10 мг, 0,023 ммоль) и POCl_3 (0,2 мл, 2,146 ммоль) нагревали при 90°C в течение 30 минут, а затем откачивали с удалением POCl_3 . Остаток растворяли в EtOAc (10 мл), промывали насыщенным водн. NaHCO_3 и соевым раствором и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,5 мг, 20,4%). ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410,2.

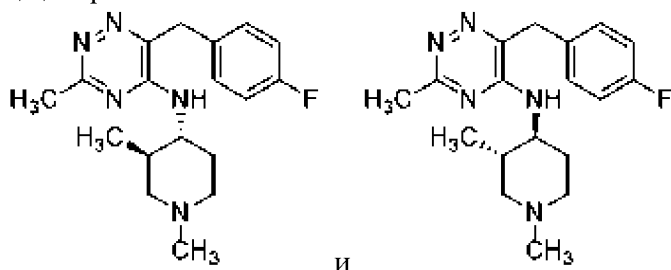
[0750] ПРИМЕР 130: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-этил-6-(3-метилбензил)-1,2,4-триазин-5-амин



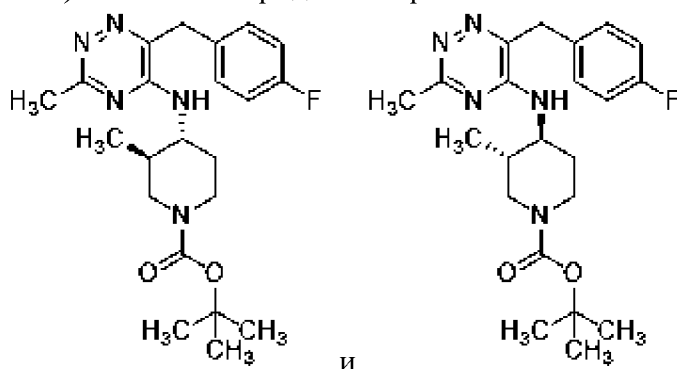
[0751] Смесь 3-этил-6-(3-метилбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (30,0 мг, 109 мкмоль), 2-(азетидин-1-ил)этанамин (54,4 мг, 544 мкмоль) и DIPEA (42,2 мг, 326 мкмоль) в ДМСО (250 мкл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate® C18, 5 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 22-52% ACN в воде (0,05% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой камеди (10,0 мг, 29%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 1,21 (т, $J=7,6$ Гц, 3 H), 1,91 (квин., $J=6,9$ Гц, 2 H), 2,25 (с, 3 H), 2,43-2,48 (м, 2 H), 2,65 (к, $J=7,7$ Гц, 2 H), 3,04 (т, $J=6,9$ Гц, 4 H), 3,28 (к, $J=6,4$ Гц, 2 H), 4,04 (с, 2 H),

6,98-7,10 (м, 3 H), 7,14-7,20 (м, 1 H), 7,30 (уш. т, J=5,2 Гц, 1 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 312,2.

[0752] ПРИМЕР 131: N-(*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)-6-(4-фторбензил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин



[0753] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-*транс*-4-((6-(4-фторбензил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



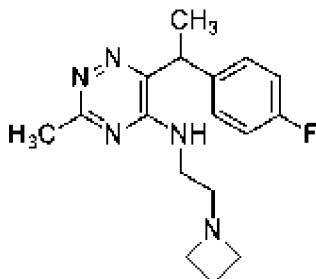
[0754] Смесь DIPEA (0,391 мл, 2,238 ммоль), *трет*-бутил-*транс*-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,224 г, 1,044 ммоль) и 6-(4-фторбензил)-3-метил-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (0,186 г, 0,746 ммоль) в ДМСО (1,24 мл) нагревали при 100°C в течение 16 часов. При помощи СВЭЖХ наблюдали менее, чем 15% превращения, таким образом реакцию смесь нагревали при 120°C дополнительно 24 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,422 г, неочищенного), которое использовали без дополнительной очистки.

[0755] СТАДИЯ В: N-(*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)-6-(4-фторбензил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин

[0756] К смеси *трет*-бутил-*транс*-4-((6-(4-фторбензил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,422 г, 1,016 ммоль) в диоксане (5,08 мл) добавляли HCl в диоксане (2,54 мл, 10,16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем концентрировали *in vacuo*. Полученное промежуточное соединение амина поглощали в MeOH (5 мл). Добавляли формальдегид (0,030 г, 1,016 ммоль) и цианоборгидрид натрия (0,064 г, 1,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, а затем концентрировали *in vacuo*. Концентрат диспергировали в MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate® C18, 5 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 22-52% ACN в воде (0,05% NH₄OH) с получением указанного в

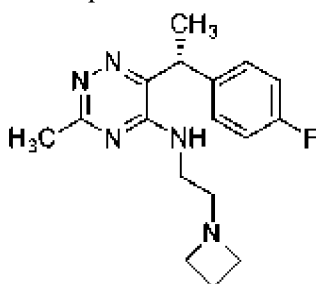
заголовке соединения (0,111 г, 33,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м. д. 0,53-0,64 (м, 3 Н), 1,46-1,58 (м, 1 Н), 1,59-1,69 (м, 1 Н), 1,69-1,85 (м, 2 Н), 1,85-1,98 (м, 1 Н), 2,11-2,21 (м, 3 Н), 2,31-2,40 (м, 3 Н), 2,70-2,82 (м, 2 Н), 3,17 (д, $J=5,23$ Гц, 2 Н), 3,55-3,70 (м, 1 Н), 4,02-4,12 (м, 2 Н), 4,13-4,23 (м, 1 Н), 6,95-7,02 (м, 1 Н), 7,06-7,15 (м, 2 Н), 7,23-7,34 (м, 2 Н).

[0757] ПРИМЕР 132: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин



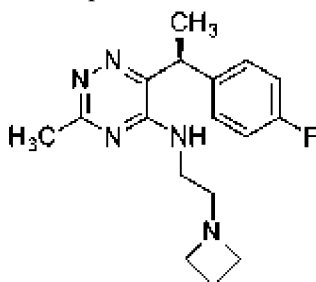
[0758] Смесь 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (800 мг, 3,04 ммоль), 2-(азетидин-1-ил)этанамина (800 мг, 7,99 ммоль) и DIPEA (1,18 г, 9,11 ммоль, 1,59 мл) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 30 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 25-55% ACN в воде (0,05% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой камеди (345,0 мг, 35%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,65 (д, $J=7,1$ Гц, 3 Н), 2,04 (квин., $J=7,2$ Гц, 2 Н), 2,45 (с, 3 Н), 2,49-2,58 (м, 2 Н), 3,15 (тд, $J=7,2$, 4,0 Гц, 4 Н), 3,37 (т, $J=6,4$ Гц, 2 Н), 4,29 (к, $J=6,8$ Гц, 1 Н), 6,97-7,05 (м, 2 Н), 7,23-7,29 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,0.

[0759] ПРИМЕР 133: (R)-N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин



и

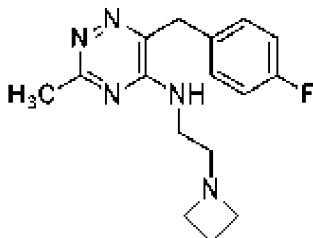
[0760] ПРИМЕР 134: (S)-N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин



[0761] N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин (345 мг) очищали методом хиральной СФХ (колонка OZ, 85 мл/минута, 15%

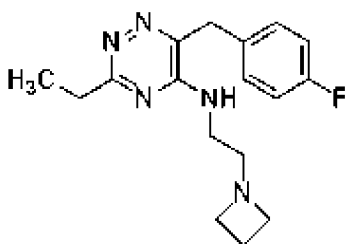
IPA+0,1% DEA). Первому элюируемому энантиомеру присваивали R-стереохимическую конфигурацию, а второму элюируемому энантиомеру присваивали S-стереохимическую конфигурацию.

[0762] ПРИМЕР 135: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-(4-фторбензил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин



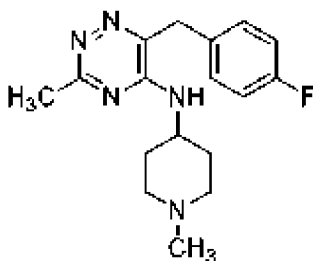
[0763] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 132, в котором смесь 6-(4-фторбензил)-3-метил-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (15 мг, 60,17 мкмоль), 2-(азетидин-1-ил)этанамин (30,13 мг, 300,83 мкмоль) и DIPEA (23,33 мг, 180,50 мкмоль, 31,52 мкл) в ДМСО (100 мкл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 2,09 (квин., $J=7,3$ Гц, 2 H), 2,46 (с, 3 H), 2,64 (т, $J=6,5$ Гц, 2 H), 3,25 (т, $J=7,3$ Гц, 4 H), 3,45 (т, $J=6,5$ Гц, 2 H), 4,11 (с, 2 H), 6,96-7,08 (м, 2 H), 7,18-7,31 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302,1.

[0764] ПРИМЕР 136: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-этил-6-(4-фторбензил)-1,2,4-триазин-5-амин



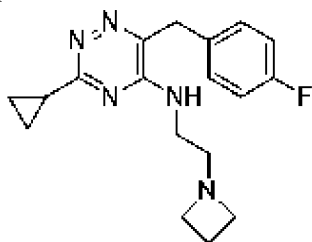
[0765] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 132 с применением 3-этил-6-(4-фторбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазина вместо 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-(метилтио)-1,2,4-триазина. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,31 (т, $J=7,5$ Гц, 3 H), 2,08 (квин., $J=7,0$ Гц, 2 H), 2,62 (т, $J=6,3$ Гц, 2 H), 2,75 (к, $J=7,5$ Гц, 2 H), 3,22 (т, $J=7,3$ Гц, 4 H), 3,46 (т, $J=6,3$ Гц, 2 H), 4,11 (с, 2 H), 7,03 (уш. т, $J=8,5$ Гц, 2 H), 7,20-7,29 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,2.

[0766] ПРИМЕР 137: 6-(4-фторбензил)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,4-триазин-5-амин



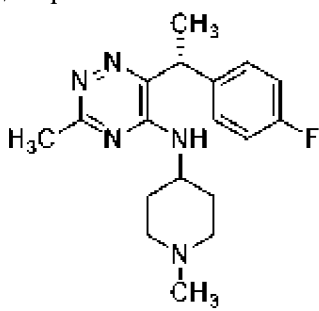
[0767] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 132 с применением 6-(4-фторбензил)-3-метил-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (40,00 мг, 160,44 мкмоль, 1,0 экв.) и 1-метилпиперидин-4-амин (100,00 мг, 875,73 мкмоль) и получали в виде светло-желтого твердого вещества (7,30 мг, 12,9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 2,08-2,30 (м, 4 H), 2,62 (с, 3 H), 2,91 (с, 3 H), 3,15-3,28 (м, 2 H), 3,64 (уш. д, $J=13,0$ Гц, 2 H), 4,21 (с, 2 H), 4,55-4,73 (м, 1 H), 7,04-7,12 (м, 2 H), 7,27-7,35 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,2.

[0768] ПРИМЕР 138: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-циклопропил-6-(4-фторбензил)-1,2,4-триазин-5-амин



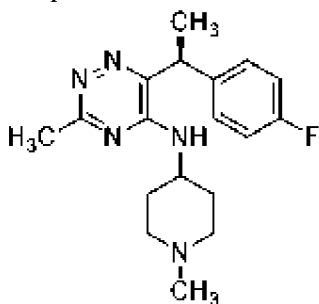
[0769] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 132, в котором смесь 3-циклопропил-6-(4-фторбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (24 мг, 87,16 мкмоль), 2-(азетидин-1-ил)этанамин (43,65 мг, 435,80 мкмоль) и DIPEA (33,79 мг, 261,48 мкмоль, 45,66 мкл) в ДМСО (100 мкл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,98-1,08 (м, 4 H), 2,00-2,18 (м, 3 H), 2,58 (т, $J=6,8$ Гц, 2 H), 3,22 (т, $J=7,0$ Гц, 4 H), 3,35-3,42 (м, 2 H), 4,09 (с, 2 H), 6,97-7,07 (м, 2 H), 7,24 (дд, $J=8,5, 5,0$ Гц, 2 H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328,2.

[0770] ПРИМЕР 139: (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,4-триазин-5-амин



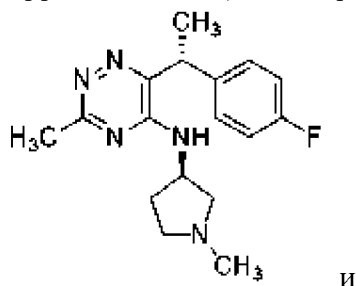
и

[0771] ПРИМЕР 140: (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,4-триазин-5-амин

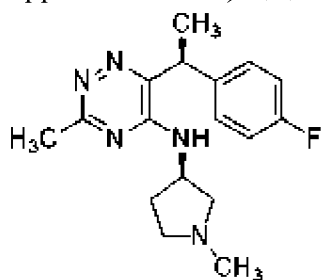


[0772] Указанные в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 132, в котором смесь 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (250 мг, 189,88 мкмоль), 1-метилпиперидин-4-амин (433,65 мг, 3,80 ммоль) и DIPEA (73,62 мг, 569,64 мкмоль, 99,49 мкл) в ДМСО (500 мкл) перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Очисткой при помощи препаративной ВЭЖХ получали рацемический 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,4-триазин-5-амин (30 мг, 91,07 мкмоль), который расщепляли методом хиральной СФХ (колонка AD 10 мкм, 30 мм ID x 250 мм, 30% IPA+0,1% NH₄OH) с получением двух энантиомеров. Энантиомеру с ранним элюированием присваивали R-стереохимическую конфигурацию. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,66 (д, J=6,8 Гц, 4 Н), 1,71-1,87 (м, 2 Н), 2,15 (уш. д, J=13,2 Гц, 1 Н), 2,47 (с, 3 Н), 2,62 (с, 3 Н), 2,69-2,87 (м, 2 Н), 2,97-3,13 (м, 1 Н), 3,14-3,24 (м, 1 Н), 4,13-4,22 (м, 1 Н), 4,45 (к, J=6,8 Гц, 1 Н), 6,99-7,07 (м, 2 Н), 7,24-7,30 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 330,0. Энантиомеру с поздним элюированием присваивали S-стереохимическую конфигурацию. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,43-1,58 (м, 1 Н), 1,66 (д, J=7,1 Гц, 5 Н), 2,02 (уш. д, J=13,7 Гц, 1 Н), 2,20-2,39 (м, 5 Н), 2,46 (с, 3 Н), 2,85 (уш. с, 2 Н), 3,99-4,09 (м, 1 Н), 4,42 (к, J=6,9 Гц, 1 Н), 4,60 (уш. с, 1 Н), 7,03 (т, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,26 (дд, J=8,7, 5,4 Гц, 2 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 330,0.

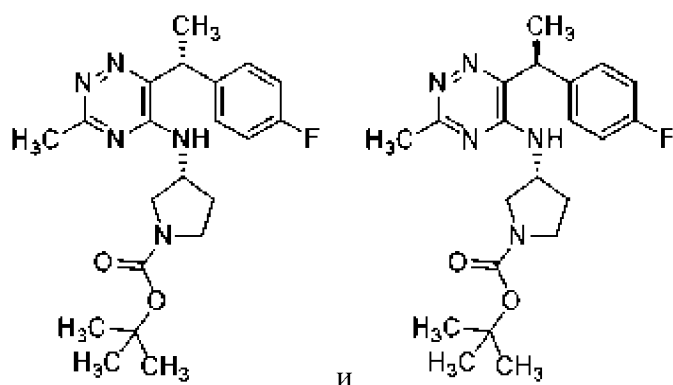
[0773] ПРИМЕР 141: 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин



[0774] ПРИМЕР 142: 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин

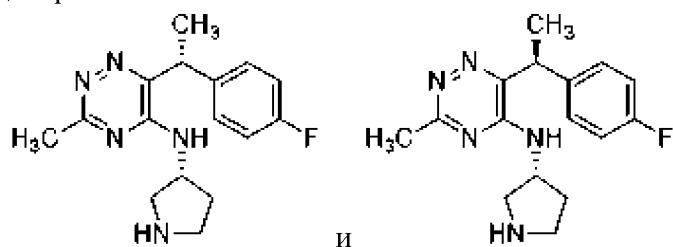


[0775] СТАДИЯ А: смесь *трет*-бутил(R)-3-((6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил(R)-3-((6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата



[0776] Указанные в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 132, в котором смесь 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (100 мг, 379,75 мкмоль), *трет*-бутил(3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (5,91 ммоль) и DIPEA (147,24 мг, 1,14 ммоль, 198,97 мкл) в ДМСО (1 мл) перемешивали при 130°C в течение 30 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 45-75% ACN в воде (0,05% NH₄OH) с получением смеси указанных в заголовке соединений в виде белого твердого вещества (35,0 мг, 22%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,47 (уш. с, 9 H), 1,67 (уш. дд, J=12,2, 7,2 Гц, 1 H), 1,74 (уш. д, J=7,1 Гц, 3 H), 2,10 (уш. с, 1 H), 2,58 (с, 3 H), 3,01 (уш. с, 1 H), 3,18-3,28 (м, 1 H), 3,19-3,62 (м, 1 H), 3,34 (уш. с, 1 H), 3,41 (уш. с, 1 H), 3,51 (уш. с, 1 H), 4,09 (уш. с, 1 H), 4,42-4,66 (м, 2 H), 7,01-7,09 (м, 2 H), 7,14-7,22 (м, 2 H).

[0777] СТАДИЯ В: смесь 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-пирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин и 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-пирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин

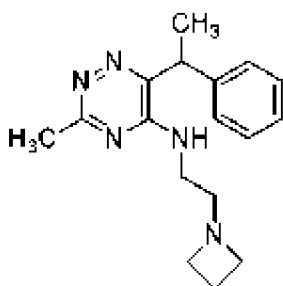


[0778] В круглодонную колбу, заполненную смесью *трет*-бутил(R)-3-(((6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилатом и *трет*-бутил(R)-3-(((6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилатом (35 мг, 87,18 мкмоль) в EtOAc (2 мл), добавляли 4 М HCl в EtOAc (218 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 часов, а затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал растворяли в воде (2 мл), а затем подкисляли до pH 8~9 насыщенным водн. NaHCO₃ (1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой камеди, которую использовали без дополнительной очистки. ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 302,0.

[0779] СТАДИЯ С: 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин и 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин

[0780] В круглодонную колбу, заполненную смесью 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-пирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин и 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-пирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин (30 мг, 99,6 мкмоль), в DCM (2 мл) добавляли формальдегид (29,89 мг, 398,19 мкмоль, 40% водн.) и NaBH(OAc)₃ (84,39 мг, 398,19 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, а затем гасили водой (5 мл), насыщенным водн. NaHCO₃ (2 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали **солевым раствором** (30 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 25-55% ACN в воде (0,05% NH₄OH) с получением пары диастереоизомеров. Диастереоизомер с ранним элюированием был обозначен как 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин и он был получен в виде светло-желтой камеди (8,0 мг, 25%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,70-1,81 (м, 1 Н), 2,24 (дд, J=10,3, 4,5 Гц, 1 Н), 2,30-2,39 (м, 4 Н), 2,44-2,55 (м, 4 Н), 2,69-2,80 (м, 2 Н), 4,40 (к, J=6,8 Гц, 1 Н), 4,54-4,64 (м, 1 Н), 6,99-7,07 (м, 2 Н), 7,24-7,31 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 316,2. Диастереоизомер с поздним элюированием был обозначен как 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,38-1,49 (м, 1 Н), 1,65 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 2,15-2,27 (м, 1 Н), 2,34-2,43 (м, 4 Н), 2,45 (с, 3 Н), 2,54 (дд, J=10,1, 4,2 Гц, 1 Н), 2,68-2,79 (м, 2 Н), 4,37 (к, J=7,0 Гц, 1 Н), 4,55-4,65 (м, 1 Н), 7,02 (т, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,23-7,29 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 316,2.

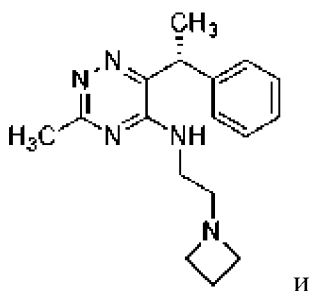
[0781] ПРИМЕР 143: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин



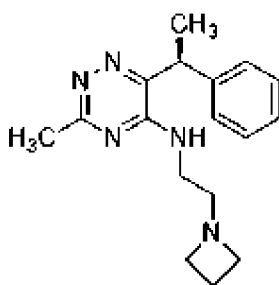
[0782] Указанное в заголовке соединение получали как в ПРИМЕРЕ 132, в котором смесь 3-метил-5-метилсульфанил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазина (220 мг, 896,71 мкмоль, полученного как в ПОЛУЧЕНИИ 46), 2-(азетидин-1-ил)этанамина (300,88 мг, 3,00 ммоль) и DIPEA (354,63 мг, 2,74 ммоль, 479,22 мкл) в ДМСО (1,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 40 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® 10 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 20-50% ACN в воде (0,05% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой камеди (89,8 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,67 (д, J=7,0 Гц, 3 Н),

2,03 (квин., $J=7,2$ Гц, 2 H), 2,47 (с, 3 H), 2,48-2,57 (м, 2 H), 3,04-3,18 (м, 4 H), 3,36 (т, $J=6,3$ Гц, 2 H), 4,28 (к, $J=6,9$ Гц, 1 H), 7,14-7,36 (м, 5 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 298,2.

[0783] ПРИМЕР 144: (R)-N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин

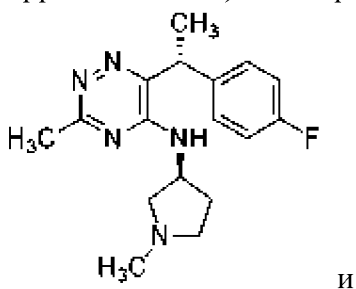


[0784] ПРИМЕР 145: (S)-N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин

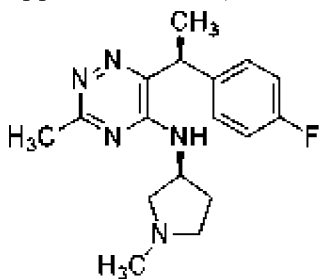


[0785] Рацемат N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин (89 мг) расщепляли методом хиральной СФХ (колонка OZ, 95 мл/минута, 10% IPA+0,1% DEA) с получением двух энантиомеров. Энантиомеру с ранним элюированием присваивали R-стереохимическую конфигурацию, а энантиомеру с поздним элюированием присваивали S-стереохимическую конфигурацию.

[0786] ПРИМЕР 146: 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин

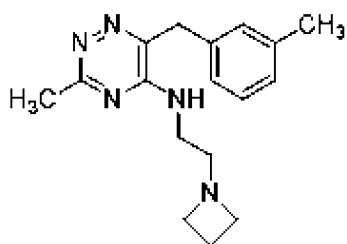


[0787] ПРИМЕР 147: 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин



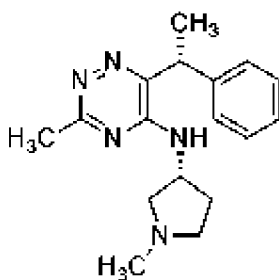
[0788] Смесь PyBroP® (2,278 г, 4,89 ммоль), 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-она (1,036 г, 4,44 ммоль) и (S)-1-метилпирролидин-3-амин (0,534 г, 5,33 ммоль) в DCM (17,77 мл) обрабатывали ультразвуком для растворения реагентов. Добавляли DIPEA (1,939 мл, 11,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 часов, а затем концентрировали, поглощали в MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением пары диастереоизомеров. Диастереоизомер с поздним элюированием был обозначен как 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин и получали в виде светло-оранжевого полутвердого вещества (0,23 г, 16,4%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 1,43-1,61 (м, 3 Н), 1,62-1,79 (м, 1 Н), 2,06-2,23 (м, 5 Н), 2,27-2,43 (м, 4 Н), 2,50-2,58 (м, 1 Н), 2,59-2,67 (м, 1 Н), 4,32-4,47 (м, 1 Н), 4,56-4,73 (м, 1 Н), 6,99-7,18 (м, 3 Н), 7,25-7,39 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 316,10. Диастереоизомер с поздним элюированием был обозначен как 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин и получали в виде светло-оранжевого полутвердого вещества (0,107 г, 7,64%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 1,46-1,66 (м, 4 Н) 1,93-2,13 (м, 1 Н) 2,23 (с, 3 Н) 2,28-2,36 (м, 4 Н) 2,36-2,44 (м, 1 Н) 2,55 (тд, J=8,42, 5,61 Гц, 1 Н) 2,61-2,72 (м, 1 Н) 4,28-4,43 (м, 1 Н) 4,57-4,70 (м, 1 Н) 6,98-7,13 (м, 2 Н) 7,17 (д, J=6,83 Гц, 1 Н) 7,24-7,37 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 316,10.

[0789] ПРИМЕР 148: N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-метил-6-(3-метилбензил)-1,2,4-триазин-5-амин



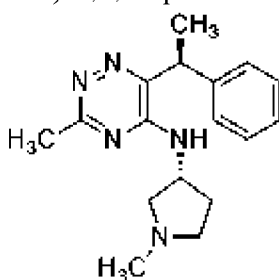
[0790] Смесь 3-метил-6-(3-метилбензил)-5-(метилтио)-1,2,4-триазина (28,0 мг, 110 мкмоль), 2-(азетидин-1-ил)этанамин (54,9 мг, 548 мкмоль) и DIPEA (42,5 мг, 329 мкмоль) в ДМСО (250 мкл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate® C18, 5 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 20-50% ACN в воде (0,05% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой камеди (2,0 мг, 6,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 2,05 (уш. т, J=7,0 Гц, 2 Н), 2,29 (с, 3 Н), 2,47 (с, 2 Н), 2,42-2,50 (м, 1 Н), 2,57 (уш. т, J=6,0 Гц, 2 Н), 3,17 (уш. т, J=6,8 Гц, 4 Н), 3,42 (уш. т, J=6,0 Гц, 2 Н), 4,10 (с, 2 Н), 6,97-7,10 (м, 3 Н), 7,12-7,24 (м, 1 Н); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 298,2.

[0791] ПРИМЕР 149: 3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((R)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин



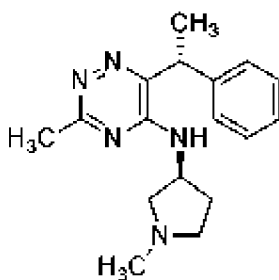
и

[0792] ПРИМЕР 150: 3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((S)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин



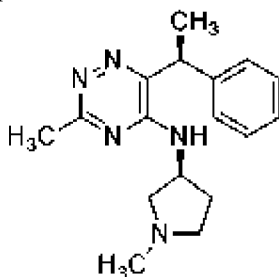
[0793] К раствору 3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (0,093 г, 0,432 ммоль) и DBU (0,130 мл, 0,864 ммоль) в ACN (2,88 мл) добавляли PyBOP (0,304 г, 0,583 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем нагревали до 80°C в течение 30 минут и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Далее добавляли (R)-1-метилпирролидин-3-амин (0,104 г, 1,037 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа, а затем разбавляли DMF и MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate® C18, 5 мкм, 25 мм ID x 150 мм) с применением градиента 20-50% ACN в воде (0,05% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси двух диастереомеров, которые были разделены методом хиральной СФХ. Диастереоизомер с ранним элюированием был обозначен как 3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((R)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин и он был получен в виде желтой пленки (6,1 мг, 4,7%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,32-1,35 (м, 1H), 1,68 (д, J=5,6 Гц, 3H), 1,85 (т, J=0,4 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,35-2,34 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,48-2,47 (м, 1H), 3,31-3,30 (м, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H), 4,34-4,32 (м, 1H), 4,60-4,59 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,25-7,23 (м, 3H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 298,4. Диастереоизомер с поздним элюированием был обозначен как 3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((S)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин и он был получен в виде желто-оранжевой пленки (5,2 мг, 4,0%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,65-1,64 (м, 1H), 1,68 (д, J=6,56 Гц, 3H), 1,82 (т, J=0,4 Гц, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,29-2,28 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,48-2,47 (м, 1H), 2,65-2,64 (м, 1H), 2,70-2,69 (м, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H), 4,34-4,32 (м, 1H), 4,60-4,59 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,25-7,23 (м, 3H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 298,4.

[0794] ПРИМЕР 151: 3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((R)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин



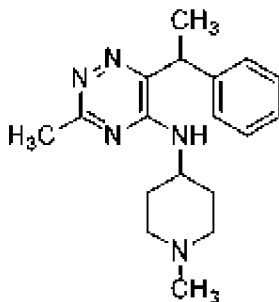
и

[0795] ПРИМЕР 152: 3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((S)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин



[0796] Указанные в заголовке соединения получали как в ПРИМЕРЕ 149 и ПРИМЕРЕ 150 с применением 3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5(4Н)-она (0,150 г, 0,697 ммоль) и (S)-1-метилпирролидин-3-амин (0,168 г, 1,672 ммоль) с получением двух диастереомеров. Диастереоизомер с ранним элюированием был обозначен как 3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((R)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,67 (д, $J=6,83$ Гц, 3 Н) 1,69-1,77 (м, 1 Н), 2,16 (дд, $J=10,25, 4,88$ Гц, 1 Н), 2,26-2,38 (м, 4 Н), 2,42-2,48 (м, 3 Н), 2,51 (ддд, $J=9,40, 7,93, 6,59$ Гц, 1 Н), 2,63-2,72 (м, 1 Н), 2,75 (дд, $J=10,25, 6,83$ Гц, 1 Н), 4,31-4,42 (м, 1 Н), 4,49-4,61 (м, 1 Н), 7,14-7,36 (м, 5 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,2. Диастереоизомер с поздним элюированием был обозначен как 3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((S)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,29-1,43 (м, 1 Н), 1,68 (д, $J=7,32$ Гц, 3 Н), 2,08-2,24 (м, 1 Н), 2,31-2,42 (м, 4 Н), 2,46 (с, 3 Н), 2,52 (дд, $J=10,01, 4,15$ Гц, 1 Н), 2,68 (тд, $J=8,91, 5,13$ Гц, 1 Н), 2,72-2,79 (м, 1 Н), 4,34 (к, $J=6,83$ Гц, 1 Н), 4,52-4,64 (м, 1 Н), 7,17-7,34 (м, 5 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,2.

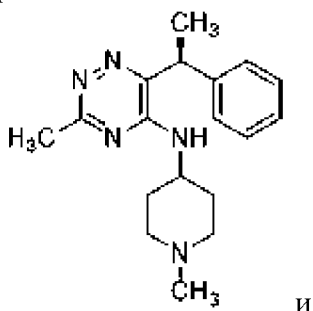
[0797] ПРИМЕР 153: 3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин



[0798] Указанное в заголовке соединение (0,177 г, 60%) получали как в ПРИМЕРЕ 149 и ПРИМЕРЕ 150 с применением 3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5(4Н)-он (3-

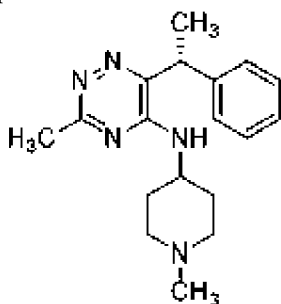
метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5(4Н)-она (0,204 г, 0,948 ммоль, 1 экв.) и 1-метилпиперидин-4-амин (0,260 г, 2,275 ммоль). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 1,41-1,48 (м, 2 Н), 1,51-1,56 (м, 1 Н), 1,55-1,62 (м, 3 Н), 1,69-1,76 (м, 2 Н), 1,76-1,83 (м, 1 Н), 1,83-1,91 (м, 1 Н), 1,91-2,02 (м, 1 Н), 2,07-2,08 (м, 2 Н), 2,10 (с, 3 Н), 2,35 (с, 3 Н), 2,57-2,70 (м, 1 Н), 2,93-3,07 (м, 2 Н), 3,73-3,90 (м, 1 Н), 4,56 (к, $J=7,16$ Гц, 1 Н), 4,50-4,64 (м, 1 Н), 6,65 (д, $J=5,86$ Гц, 1 Н), 7,12-7,22 (м, 1 Н), 7,23-7,35 (м, 4 Н).

[0799] ПРИМЕР 154: (S)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин



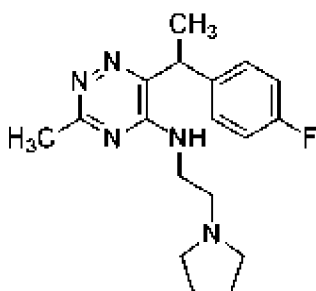
и

[0800] ПРИМЕР 155: (R)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин



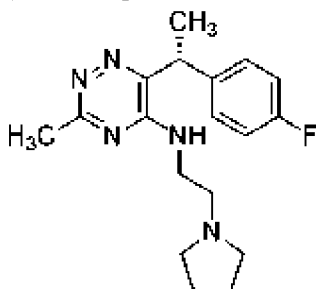
[0801] Рацемат 3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин (0,177 г) отделяли методом хиральной СФХ с получением двух энантиомеров. Энантиомер с ранним элюированием был обозначен как (R)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин (37 мг, скорость восстановления 21%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,34-1,49 (м, 1 Н), 1,52-1,64 (м, 2 Н), 1,67 (д, $J=6,83$ Гц, 3 Н), 1,91-2,02 (м, 1 Н), 2,09-2,19 (м, 1 Н), 2,20-2,34 (м, 4 Н), 2,42-2,51 (м, 3 Н), 2,61-2,83 (м, 1 Н), 3,91-4,07 (м, 1 Н), 4,31-4,44 (м, 1 Н), 7,18-7,27 (м, 3 Н), 7,27-7,38 (м, 2 Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,2. Энантиомер с поздним элюированием был обозначен как (S)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин (38 мг, скорость восстановления 21%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,33-1,49 (м, 1 Н), 1,53-1,64 (м, 2 Н), 1,65-1,70 (м, 3 Н), 1,92-2,01 (м, 1 Н), 2,10-2,18 (м, 1 Н), 2,25 (с, 4 Н), 2,46 (с, 3 Н), 2,64-2,82 (м, 1 Н), 3,33-3,37 (м, 5 Н), 3,93-4,04 (м, 1 Н), 4,33-4,40 (м, 1 Н), 7,20-7,27 (м, 3 Н), 7,27-7,36 (м, 2Н); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,3.

[0802] ПРИМЕР 156: 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,2,4-триазин-5-амин



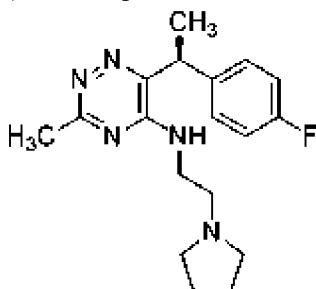
[0803] В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он (0,1 г, 0,429 ммоль), PyBroP® (0,220 г, 0,472 ммоль), 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин (0,059 г, 0,514 ммоль) и DCM (4,30 мл). К полученному желтому раствору добавляли DIPEA (0,187 мл, 1,072 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, 30 мм ID x 150 мм) с применением градиента 10-50% ACN (0,035% TFA) в воде (0,05% TFA) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (83,7 мг, 44,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,66 (д, J=7,03 Гц, 3 H), 1,75 (с, 4 H), 2,40-2,49 (м, 7 H), 2,50-2,69 (м, 2 H), 3,46-3,62 (м, 2 H), 4,26-4,36 (м, 1 H), 7,01 (с, 2 H), 7,21-7,30 (м, 2 H); ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 330,5.

[0804] ПРИМЕР 157: (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,2,4-триазин-5-амин



и

[0805] ПРИМЕР 158: (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,2,4-триазин-5-амин



[0806] Рацемат 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,2,4-триазин-5-амин (488,9 мг, 1,484 ммоль, масштаб изменяли с применением той же процедуры, что и в ПРИМЕРЕ 156) разделяли при помощи хиральной СФХ с получением двух энантиомеров. Энантиомеру с ранним элюированием была присвоена R-стереохимическая конфигурация (212,7 мг, 43,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,94-2,07 (м, 2 H), 2,10-2,22 (м, 2 H), 3,05-3,18 (м, 2 H), 3,42-3,51 (м, 2 H), 3,71-3,81 (м, 2

H), 3,81-3,86 (м, 2 H), 3,90 (с, 2 H), 6,98-7,03 (м, 1 H), 7,08 (с, 2 H), 7,20-7,26 (м, 2 H), 7,27-7,32 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 330,5. Энантиомеру с поздним элюированием была присвоена S-стереохимическая конфигурация (218,1 мг, 44,6%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,94-2,07 (м, 2 H), 2,10-2,22 (м, 2 H), 3,05-3,18 (м, 2 H), 3,42-3,51 (м, 2 H), 3,71-3,81 (м, 2 H), 3,81-3,86 (м, 2 H), 3,90 (с, 2 H), 6,98-7,03 (м, 1 H), 7,08 (с, 2 H), 7,20-7,26 (м, 2 H), 7,27-7,32 (м, 1 H); ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 330,5.

[0807] В таблице 1 приведены данные биологического анализа (активность SSTR4, связывание SSTR4 и связывание SSTR1) для некоторых соединений, показанных в примерах, где большие значения pEC_{50} и pIC_{50} представляют более высокую активность или действие. Соединения, представленные в таблице 1, тестировали в соответствии с анализом на основе клеток, который позволяет измерять ингибирование стимулированного форсколином cAMP в клетках, сверхэкспрессирующих SSTR4 (сообщено как pEC_{50}). Многие из соединений, представленных в таблице 1, также были протестированы в соответствии с анализами на основе мембран, которые измеряют конкурентное связывание соединений с SSTR4 и SSTR1 (сообщено как pIC_{50}). Эти анализы описаны в разделе «Биологическая активность» выше.

[0808] ТАБЛИЦА 1: Данные биологического анализа

Пример №	Активность SSTR4 pEC_{50}	Связывание SSTR4 pIC_{50}	Связывание SSTR1 pIC_{50}
1	6,78	-	-
2	7,17	-	-
3	6,34	-	-
4	7,20	7,42	5,81
5	6,48	-	-
6	7,31	7,64	5,71
7	6,18	-	-
8	7,50	6,85	5,71
9	7,09	-	-
10	7,57	6,42	5,50
11	7,54	6,67	5,46
12	7,82	6,79	5,25
13	7,93	6,79	5,39
14	8,21	7,11	5,23
15	7,92	7,16	5,36
16	8,21	7,29	5,46
17	7,93	6,79	5,10

18	7,92	6,78	5,05
19	8,27	7,30	5,24
20	6,15	-	-
21	8,29	7,61	5,55
22	8,43	7,11	4,98
23	7,60	7,20	4,88
24	7,73	7,34	5,29
25	8,26	6,95	5,19
26	5,74	-	-
27	7,70	7,27	5,02
28	8,33	6,41	5,78
29	-	-	-
30	7,31	6,04	4,91
31	6,48	-	-
32	6,10	-	-
33	7,15	5,33	4,99
34	6,27	-	-
35	5,92	-	-
36	6,65	-	-
37	7,21	6,31	5,34
38	7,24	5,79	5,58
39	8,37	7,38	4,57
40	8,93	7,66	5,05
41	8,68	7,63	4,88
42	7,90	6,86	5,00
43	7,90	7,40	5,01
44	8,32	7,17	4,93
45	7,42	6,89	4,74
46	7,14	6,31	4,84
47	7,32	-	-
48	9,11	7,93	5,02
49	9,01	7,78	5,59
50	9,13	8,25	5,48
51	8,51	7,74	7,09

52	8,73	7,79	5,79
53	8,53	7,60	5,80
54	7,63	6,92	4,62
55	7,86	-	-
56	8,12	-	-
57	7,39	-	-
58	8,57	7,88	5,46
59	8,88	7,54	5,53
60	8,31	7,39	5,80
61	7,80	7,69	5,82
62	8,37	7,84	5,85
63	8,87	7,74	5,27
64	7,86	7,47	5,90
65	8,79	7,77	5,47
66	8,38	7,44	5,46
67	8,77	8,00	5,44
68	9,17	7,50	5,45
69	8,06	6,87	5,62
70	9,16	7,75	5,14
71	8,37	7,50	5,61
72	8,47	7,19	5,32
73	8,01	7,32	5,96
74	8,49	7,20	5,36
75	8,69	7,56	5,28
76	8,11	-	-
77	8,05	6,89	5,39
78	7,90	7,11	4,55
79	6,64	-	-
80	7,72	-	-
81	6,62	-	-
82	6,97	-	-
83	8,11	-	-
84	7,34	-	-
85	7,88	6,48	4,99

86	7,10	-	-
87	8,30	7,98	5,43
88	7,79	6,98	5,35
89	7,80	-	-
90	8,88	8,40	5,15
91	6,18	-	-
92	6,94	-	-
93	7,11	-	-
94	6,82	-	-
95	6,13	-	-
96	7,56	7,21	4,96
97	7,44	-	-
98	7,11	-	-
99	6,97	-	-
100	7,02	-	-
101	6,78	-	-
102	6,40	-	-
103	7,65	6,05	5,47
104	7,26	6,29	5,30
105	7,03	5,93	5,16
106	7,84	6,60	5,42
107	5,00	-	-
108	5,00	-	-
109	6,30	-	-
110	5,69	-	-
111	5,00	-	-
112	6,26	-	-
113	6,09	-	-
114	6,24	-	-
115	6,66	-	-
116	5,00	-	-
117	6,65	-	-
118	5,00	-	-
119	8,06	6,82	4,92

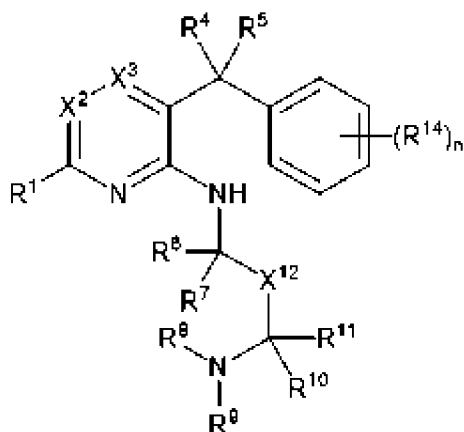
120	7,26	6,67	5,05
121	8,36	7,40	5,86
122	6,24	-	-
123	7,68	6,91	5,48
124	7,44	6,61	5,46
125	7,37	7,42	5,91
126	7,53	6,96	5,58
127	6,65	-	-
128	7,09	-	-
129	8,00	7,45	5,64
130	8,10	-	-
131	7,16	5,76	4,36
132	8,71	7,55	4,32
133	7,37	6,68	4,52
134	8,66	7,71	4,82
135	6,89	-	-
136	7,46	6,90	5,15
137	6,85	-	-
138	7,79	7,05	5,30
139	6,67	-	-
140	7,70	7,06	4,92
141	7,67	7,03	4,59
142	6,92	-	-
143	8,37	7,31	5,00
144	7,42	6,22	4,73
145	8,76	7,60	4,84
146	7,56	7,04	5,00
147	6,65	-	-
148	8,00	7,37	4,82
149	7,40	6,76	4,89
150	6,44	-	-
151	6,50	-	-
152	7,57	6,69	5,00
153	7,32	-	-

154	7,00	-	-
155	7,50	6,60	5,00
156	8,28	7,13	5,29
157	6,51	-	-
158	8,17	7,62	5,28

[0809] Использование в данной спецификации и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа может иметь ссылку на один объект или множество объектов, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на композицию, содержащую «соединение», может включать одно соединение или два или более соединений. Приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения. Многие варианты осуществления будут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения приведенного выше описания. Следовательно, объем изобретения должен быть определен со ссылкой на прилагаемую формулу изобретения и включает полный объем эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения. Описания всех статей и ссылок, цитируемых в данном документе, включая патенты, патентные заявки и публикации, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для любой цели.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1



1

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 выбран из N и CR^3 , или

X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой N;

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)N(R^c)R^b$ и $-C(O)N(R^c)OR^b$, или R^1 и R^2 , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, которое является незамещенным или замещено от 1 до 4 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, циано, amino и C_{1-4} алкила, который в каждом случае является независимо незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и где:

R^a выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} гетероциклила и C_{1-5} гетероарила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^b выбран из водорода и из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} гетероциклила и C_{1-5} гетероарила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^c выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

где для R^a и R^b C_{2-6} гетероциклильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с от 3 до 8 кольцевыми членами, в которых 1 или 2 кольцевых члена являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, и C_{1-5} гетероарильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с 5 или 6

кольцевыми членами, в котором от 1 до 4 кольцевых членов являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, при условии, что не более одного из кольцевых членов представляет собой O или S;

R^3 выбран из водорода, галогена, циано и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, или R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден;

X^{12} выбран из связи и $CR^{12}R^{13}$, и

(a) R^6 выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^7 и R^8 вместе с атомами углерода и азота, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, содержащий 1 кольцевой гетероатом;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

или

(b) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден;

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

или

(c) R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

n выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; и

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкоксизаместители независимо являются незамещенными или замещены 1-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

при условии, если X^2 представляет собой CR^2 , X^3 представляет собой N, X^{12} представляет собой связь, n представляет собой 1, каждый из R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^{11} представляет собой водород, R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они

соответственно присоединены, образуют незамещенный пирролидин-2-ил, и R^{14} представляет собой метокси, тогда R^2 не может быть незамещенным пиридин-3-илом или незамещенным пиримидин-5-илом.

2. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, которое является незамещенным или замещено от 1 до 4 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид, циано, амино и C_{1-4} алкила, который в каждом случае независимо является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

3. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)N(R^c)R^b$ и $-C(O)N(R^c)OR^b$.

4. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 3, где:

R^a выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-5} гетероциклила и C_{1-5} гетероарила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^b выбран из водорода и из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-5} гетероциклила и C_{1-5} гетероарила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^c выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

где для R^a и R^b C_{3-5} гетероциклильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с от 4 до 7 кольцевыми членами, в которых 1 или 2 кольцевых члена являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, и C_{1-5} гетероарильный заместитель представляет собой моноциклическое кольцо с 5 или 6 кольцевыми членами, в котором от 1 до 4 кольцевых членов являются гетероатомами, каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S, при условии, что не более одного из кольцевых членов представляет собой O или S.

5. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где для R^a и R^b C_{3-5} гетероциклильный заместитель выбран из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и морфолинила.

6. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из п. 4 и п. 5, где для R^a и R^b C_{1-5} гетероарильный заместитель выбран из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, изотиазолила и тиазолила.

7. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где

X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 представляет собой N.

8. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где X^2 представляет собой CR^2 , и X^3 представляет собой CR^3 .

9. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, где R^3 выбран из водорода.

10. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой N.

11. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10, где R^1 выбран из водорода, R^a , $-OR^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$ и $-C(O)N(R^c)R^b$, и где:

R^a выбран из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^b выбран из водорода и из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый незамещенный или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, где каждые C_{1-4} алкильные и C_{1-4} алкокси необязательные заместители являются независимо незамещенными или замещены от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^c выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

12. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода и метила.

13. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где X^{12} представляет собой связь.

14. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где X^{12} представляет собой связь, и

R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкилиден;

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила.

15. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 14, где R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода и метила, или вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропилиден.

16. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из п. 14 и п. 15, где R^8 и R^9 , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, который выбран из азетидинила и пирролидинила, каждый является

незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

17. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 16, где R^8 и R^9 , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, который выбран из азетидинила и пирролидинила, каждый является незамещенным или замещен 1 или 2 атомами фтора.

18. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 14-17, где R^{10} и R^{11} каждый представляет собой водород.

19. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где X^{12} представляет собой связь, и

R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^8 выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, который содержит 1 кольцевой гетероатом и является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; и

R^{11} выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила.

20. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 19, где R^6 и R^7 каждый представляет собой водород.

21. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из п. 19 и п. 20, где R^8 выбран из водорода и метила.

22. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 19-21, где R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют азетидинил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

23. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 19-21, где R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют пирролидинил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

24. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 19-21, где R^9 и R^{10} вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют пиперидинил, который является незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

25. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 19-24, где R^{11} представляет собой водород.

26. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где X^{12} представляет собой $CR^{12}R^{13}$.

27. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 26, где X^{12}

представляет собой $CR^{12}R^{13}$ и

R^6 выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^7 и R^8 вместе с атомами углерода и азота, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, содержащий 1 кольцевой гетероатом;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила.

28. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по п. 27, где R^6 представляет собой водород.

29. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из п. 27 и п. 28, где R^7 и R^8 вместе с атомами азота и углерода, к которым они соответственно присоединены, образуют C_{3-5} гетероцикл, выбранный из пирролидинила и пиперидинила.

30. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 27-29, где R^9 выбран из водорода и метила.

31. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 27-30, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода и метила.

32. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 27-31, где R^{12} и R^{13} каждый независимо выбран из водорода, фтора, метила и этила.

33. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-32, где каждый R^{14} независимо выбран из галогена, метила и метокси, и где каждый из метильных и метоксизаместителей является независимо незамещенным или замещен от 1 до 3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

34. Соединение по п. 1, которое выбрано из следующих соединений:

3-бензил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)хиноксалин-2-амин;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-бензил-8-метилхиноксалин-2-амин;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-бензил-5-метилхиноксалин-2-амин;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-(3-метоксибензил)-8-метилхиноксалин-2-амин;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-(3-метоксибензил)-5-метилхиноксалин-2-амин;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-8-метил-3-(3-метилбензил)хиноксалин-2-амин;

8-метил-3-(3-метилбензил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)хинолин-2-амин;

(R)-(6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон;

(R)-N-циклобутил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

(6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метанон;

(6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метанон;

6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамид;

- 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамид;
- 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-N-*(цис-3-метоксициклобутил)*-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-N-*(транс-3-метоксициклобутил)*-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат;
- (R)-(6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)(морфолино)метанон;
- (R)-N-циклопропил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамид;
- 6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- 6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- 5-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- метил(R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксилат;
- 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид;
- 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-N, N-диметил-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-5-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

5-((*транс*-3-этил-1-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-N-метилпиразин-2-карбоксамид;

5-(1-(4-фторфенил)этил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

5-(1-(4-фторфенил)этил)-N-метил-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

N, N,3-триметил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

N,3-диметил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-(4-фторбензил)-N, N,3-триметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-(4-фторбензил)-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-(4-фторбензил)-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбоксамид;

5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-N,3-диметилпиразин-2-карбоксамид;

5-((*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-6-(4-фторбензил)-N, N,3-триметилпиразин-2-карбоксамид;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-N, N,3-триметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

N-(2-фторэтил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-метоксиэтил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразин-2-карбоксамид;

N-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(*цис*-3-метоксициклобутил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

N-циклопентил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

(6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)(пиперидин-1-ил)метанон;

N, N-диэтил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

(3,3-дифторпирролидин-1-ил)(6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)метанон;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамид;

N-циклопропил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

N-этил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

N-(*цис*-3-фторциклобутил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

N-циклопропил-6-(1-(4-фторфенил)этил)-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

(6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метанон;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-изопропил-N,3-диметил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

(6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метанон;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамид;

(6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)(морфолино)метанон;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(*транс*-3-метоксициклобутил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

(6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метанон;

N-(3,3-дифторциклобутил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

(6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метанон;

(6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон;

N-(*транс*-3-фторциклобутил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-(метоксиметил)-5-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)пиразин-2-карбоксамид;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-(4-фторбензил)-5,6-диметилпиразин-2-амин;

3-(4-фторбензил)-5,6-диметил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;

3-(4-фторбензил)-5,6-диметил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;

(R)-3-(4-фторбензил)-5,6-диметил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразин-2-амин;

5,6-диметил-3-(3-метилбензил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;

5,6-диметил-3-(3-метилбензил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;

(R)-5,6-диметил-3-(3-метилбензил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразин-2-амин;

3-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;

3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-изопропил-3-(3-метилбензил)пиразин-2-амин;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-этокси-3-(3-метилбензил)пиразин-2-амин;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-бензил-6-этилпиразин-2-амин;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-циклопропил-3-(3-метилбензил)пиразин-2-амин;

N-(1,3-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиразин-2-амин;

N-(1,3-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-6-(трифторметил)пиразин-2-амин;

3-(4-фторбензил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиразин-2-амин;

3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиразин-2-амин;

N-(*транс*-3-этил-1-метилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)-5-(трифторметил)пиразин-2-амин;

5-((2-(азетидин-1-ил)этил)амино)-6-(4-фторбензил)-3-метилпиразин-2-карбонитрил;

(R)-3-метил-6-(3-метилбензил)-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил;

(R)-6-(3-метоксибензил)-3-метил-5-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил;

5-(4-фторбензил)-N, N-диметил-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинамид;

5-(4-фторбензил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинамид;

5-(4-фторбензил)-N-метил-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинамид;
 6-((1,3-диметилпиперидин-4-ил)амино)-5-(4-фторбензил)никотинамид;
 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин;
 3-(4-фторбензил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин;
 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиридин-2-амин;
 5-(1-(4-фторфенил)этил)-6-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)никотинамид;
 N-(1-(азетидин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин;
 N-(1-(азетидин-1-ил)метил)циклопропил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин;
 3-(4-фторбензил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)пиразин-2-амин;
 3-(4-фторбензил)-N-((1-метилазетидин-2-ил)метил)пиразин-2-амин;
 3-(4-фторбензил)-N-(1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)пиразин-2-амин;
 3-(4-фторбензил)-N-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)пиразин-2-амин;
 N-(*транс*-1,2-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин;
 N-(*цис*-1,2-диметилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин;
 3-(4-фторбензил)-N-(*транс*-3-фторпиперидин-4-ил)пиразин-2-амин;
 N-(*транс*-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-3-(4-фторбензил)пиразин-2-амин;
 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 N-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил)-3-(1-(4-фторфенил)этил)пиразин-2-амин;
 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 3-(1-фенилэтил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 (R)-3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 (S)-3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(оксазол-2-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-5-(тиазол-2-ил)пиразин-2-амин;
 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(5-метилоксазол-2-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 3-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(5-метилтиазол-2-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 5-(1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-3-(1-(4-фторфенил)этил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 3-(1-(4-фторфенил)этил)-6-метил-5-(5-метилоксазол-2-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиразин-2-амин;
 N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-этил-6-(3-метилбензил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 N-(*транс*-1,3-диметилпиперидин-4-ил)-6-(4-фторбензил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин;

N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин;
 (R)-N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин;
 (S)-N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин;
 N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-6-(4-фторбензил)-3-метил-1,2,4-триазин-5-амин;
 N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-этил-6-(4-фторбензил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 6-(4-фторбензил)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-циклопропил-6-(4-фторбензил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 (S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 (R)-N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 (S)-N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-метил-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 6-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 6-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 N-(2-(азетидин-1-ил)этил)-3-метил-6-(3-метилбензил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((R)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 3-метил-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((S)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((R)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 3-метил-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-6-((S)-1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 (S)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 (R)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-6-(1-фенилэтил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,2,4-триазин-5-амин;
 (R)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,2,4-триазин-5-амин;

(S)-6-(1-(4-фторфенил)этил)-3-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,2,4-триазин-5-амин; и

фармацевтические приемлемая соль любого из упомянутых выше соединений.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая:

соединение или фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из пп. 1-34; и

фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

36. Соединение или фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом из пп. 1-34, для применения в качестве лекарственного препарата.

37. Соединение или фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом из пп. 1-34, для лечения заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера, депрессии, тревоги, шизофрении, биполярного расстройства, аутизма, эпилепсии, боли и синдрома гиперактивности.

38. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения или фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из пп. 1-34, где заболевание, нарушение или состояние выбрано из болезни Альцгеймера, депрессии, тревоги, шизофрении, биполярного расстройства, аутизма, эпилепсии, боли и синдрома гиперактивности.

39. Комбинация, содержащая соединение или фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из пп. 1-34, и по меньшей мере одно дополнительное фармакологически активное средство.

40. Комбинация по п. 39, где дополнительное фармакологически активное средство выбрано из ингибиторов бета-секретазы, ингибиторов гамма-секретазы, ингибиторов HMG-CoA редуктазы, нестероидных противовоспалительных средств, витамина E, антител против амилоида, антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов и антиконвульсивных средств.

По доверенности