

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292843** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.17

(22) Дата подачи заявки
2021.04.06

(51) Int. Cl. *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ CD38

(31) 202041015255

(32) 2020.04.07

(33) IN

(86) PCT/US2021/025953

(87) WO 2021/207186 2021.10.14

(71) Заявитель:
МИТОБРИДЖ ИНК. (US)

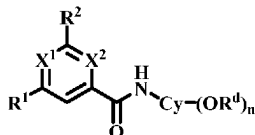
(72) Изобретатель:

**Кулкарни Сантош С. (IN), Лагу
Бхарат, Ву Синьюань (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, представленное формулой I



или его фармацевтически приемлемую соль. Переменные в формуле I определены в данном документе. Соединения формулы I представляют собой ингибиторы CD38, которые можно использовать для лечения заболевания или состояния у субъекта, при котором обеспечивается польза при повышении уровней NAD^+ , или для лечения митохондриального нарушения у субъекта.

202292843

A1

A1

202292843

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576131EA/019

ИНГИБИТОРЫ CD38

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно заявке на патент Индии № 202041015255, поданной 7 апреля 2020 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Эта заявка направлена на ингибиторы CD38 и способы их применения, как например для осуществления контроля активности CD38 у субъекта.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Никотинамидадениндинуклеотид (NAD^+) представляет собой биохимическое соединение, обнаруженное во всех клетках, которое впервые было охарактеризовано более 100 лет назад ввиду его роли в реакциях с участием оксидоредуктазы. С тех пор NAD^+ и родственные ему пиридиновые нуклеотиды NADH , NADP^+ и NADPH признаны основными переносчиками окислительно-восстановительного потенциала во всех организмах. Эти пиридиновые динуклеотиды регулируют цитозольное и митохондриальное окислительно-восстановительное состояние и являются ключевыми участниками, контролирующими метаболический статус клетки. Это связано с тем, что NAD^+ и NADH действуют как гидрид-акцептирующие и донорные кофакторы для метаболических ферментов, участвующих в гликолизе, ТСА-цикле и дыхательной цепи, и, таким образом, перераспределяют восстановительные эквиваленты, образующиеся в результате этих катаболических процессов, в синтез новых биомолекул *de novo*. (Houtkooper et al *Endo Reviews* (2010) 31:194-223; Koch-Nolte et al *Science Signaling* (2009) 2:mr1; Houtkooper and Auwerx J. *Cell Biol* (2012) 199:205-209; Berger et al *Trends in Biochem Sci* (2004) 29:111-18).

В дополнение к его давно признанной роли в качестве кофактора для оксидоредуктаз более поздние исследования показывают, что NAD^+ также является субстратом для различных ферментов, где он потребляется в процессе передачи своей ADP-рибозы акцепторным молекулам. Ферментами, которые являются основными потребителями NAD^+ , являются ADP-рибозилтрансферазы (т. е. семейство ферментов PARP и ART), сиртуины (Sirt1-7) и ADP-рибозилциклазы/гидролазы (CD38/CD157). Эти ферменты участвуют в путях, которые регулируют передачу сигналов Ca^{++} , транскрипцию генов, репарацию ДНК, выживание клеток, энергетический метаболизм и окислительный стресс. Таким образом, NAD^+ и его фосфорилированные родственные NADP и NAADP , оба из которых являются производными от NAD^+ , также действуют как сигнальные молекулы. NAD^+ также является ключевым компонентом суточного цикла с суточными колебаниями, которые связывают клеточный метаболизм с ремоделированием хроматина и транскрипцией генов. Известно, что физические упражнения и ограничение калорий повышают уровень NAD^+ , в то время как старение и ожирение снижают клеточные

уровни NAD^+ . Восстановление уровней NAD^+ при болезненных состояниях, которые характеризуются потреблением значительных количеств NAD^+ , вероятно, будет иметь медицинские преимущества, поскольку клетка стремится поддерживать свой энергетический статус во время стресса. (Tevy et al Trends in Endo and Metab (2013) 24:229-237; Pugh et al Aging Cell (2013) 12:672-681; Massudi et al PLoS ONE (2012) 7:e42357; Xu and Sauve (2010) Mech of Ageing and Development 131:287-298).

Клеточный NAD^+ продуцируется либо путем синтеза de novo из триптофана, либо путем реутилизационного синтеза из предшественников, таких как никотиновая кислота (ниацин) и никотинамид, оба из которых получают из пищевых источников. Третьим способом модулирования уровней NAD^+ в клетках является блокирование потребления NAD^+ путем ингибирования ферментов, которые потребляют NAD^+ .

CD38 является одним из таких потребителей NAD^+ . CD38, также известный как ADP-рибозилциклаза, представляет собой заякоренный в мембране фермент II типа. Он эффективно катализирует расщепление NAD^+ до никотинамида и ADPR и гидролизует NAADP до ADPRP. CD38 также может действовать как циклаза, превращающая NAD^+ в cADPR, хотя он является в 100 раз менее эффективным, функционируя в качестве циклазы, чем в качестве гидролазы. CD38 был впервые охарактеризован как поверхностный антиген иммунных клеток и широко распространен в большинстве тканей организма. Он находится на плазматической мембране и на мембранах внутриклеточных органелл, таких как ядро и митохондрии. Как и предполагалось на основании его функции в качестве гликогидролазы NAD^+ , мышцы CD38 KO имеют повышенные уровни NAD^+ по сравнению с контролями дикого типа. Аналогичным образом, ингибиторы активности фермента CD38 также модулируют уровни NAD^+ в тканях и могут быть применимы при лечении различных заболеваний, при которых имеет место сверхэкспрессия CD38 или при которых клеточные уровни NAD^+ снижены или десинхронизированы. (Malavasi et al (2008) 88:841-886)

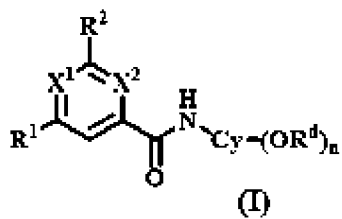
Соединения, которые ингибируют CD38 и, таким образом, повышают уровни NAD^+ , применимы для лечения заболеваний или состояний, при которых, как показано, NAD^+ приносит пользу, включая связанные с митохондриями заболевания или нарушения. Заболевания, которые можно лечить путем повышения уровней NAD^+ , раскрыты в WO 2016/087975 и WO 2017/079195.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предусмотрены соединения и композиции, которые ингибируют CD38, тем самым увеличивая количество NAD^+ в клетках. Например, значения IC_{50} для ингибирования CD38, представленные в примере 66, демонстрируют, что эти соединения являются эффективными ингибиторами CD38. Также раскрыты способы применения раскрытых соединений и композиций для лечения связанных с митохондриями заболеваний или нарушений, а также заболеваний, при котором повышение уровней NAD^+ в клетках может приносить пользу.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены соединения,

представленные формулой (I),



или их фармацевтически приемлемая соль.

В первом аспекте переменные, представленные в формуле (I), определены следующим образом:

X_1 и X_2 независимо представляют собой CH или N, при условии, что X_1 и X_2 одновременно не представляют собой CH;

Sy представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный оксогруппой или одной или двумя группами R^x , где R^x представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-NHSO_2C_{1-4}$ алкил или $-SO_2C_{1-4}$ алкил;

R^1 представляет собой -H, $-NR^aR^b$, галоген, -CN, $-C(=O)NH_2$, -COOH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил, C_2-C_4 алкенил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкоксиалкил, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилсульфон, C_{1-4} алкоксиалкилтио, C_{1-4} галогеналкилтио, C_{1-4} галогеналкокси, C_3-C_4 циклоалкил или 5-членный гетероарил, где 5-членный гетероарил необязательно замещен одной, двумя или тремя C_{1-4} алкильными группами;

R^2 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя атомами дейтерия или C_{1-4} алкильными группами;

R^d представляет собой H, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{1-4} алкокси;

R^a и R^b независимо представляют собой -H или C_{1-4} алкил; и

n равняется 0 или 1.

Во втором аспекте переменные, представленные в формуле (I), определены следующим образом:

X_1 и X_2 независимо представляют собой CH или N, при условии, что X_1 и X_2 одновременно не представляют собой CH;

Sy представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный оксогруппой или одной или двумя группами R^x , где R^x представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил или SO_2Me ;

R^1 представляет собой -H, $-NR^aR^b$, галоген, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкоксиалкил, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкоксиалкилтио, C_{1-4} галогеналкилтио, C_{1-4} галогеналкокси или 5-членный гетероарил, где 5-членный гетероарил необязательно замещен одной, двумя или тремя C_{1-4} алкильными группами;

R^2 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя C_{1-4} алкильными группами;

R^d представляет собой H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{1-4} алкокси;

R^a и R^b независимо представляют собой -H или C_{1-4} алкил; и

n равняется 0 или 1.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая приемлемый носитель или вспомогательное вещество и соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения заболевания или состояния у субъекта, при котором обеспечивается польза при повышении уровней NAD^+ (или лечения митохондриального нарушения), включающий введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение(-я).

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение(-я), для получения лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния у субъекта, при котором обеспечивается польза при увеличении уровней NAD^+ (или лечения митохондриального нарушения).

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, содержащая соединение(-я), для применения в лечении заболевания или состояния у субъекта, при котором обеспечивается польза при увеличении уровней NAD^+ (или лечения митохондриального нарушения).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) полиморфа типа А 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамида.

На фиг. 2 представлен объединенный график результатов термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) полиморфа типа А 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамида.

На фиг. 3 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) полиморфа типа В 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамида.

На фиг. 4 представлен объединенный график результатов термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) полиморфа типа В 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамида.

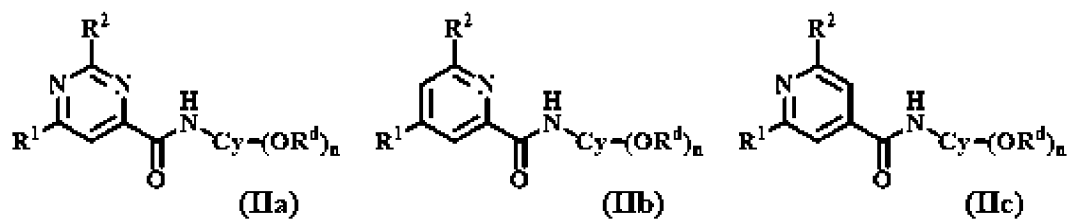
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Описанные соединения представляют собой ингибиторы CD38, которые можно использовать для лечения заболевания или состояния у субъекта, при котором

обеспечивается польза при повышении уровней NAD^+ , или для лечения митохондриального нарушения. Такие заболевания или нарушения включают нарушение мышечной структуры, нарушение активации нейронов, нарушение, связанное с мышечной утомляемостью, нарушение, связанное с мышечной массой, метаболическое заболевание, рак, заболевание сосудов, заболевание сосудов глаза, заболевание глазных мышц или заболевание почек. Более конкретно, заболевание или состояние, при котором терапевтическая польза может быть достигнута в результате увеличения уровней NAD^+ (или митохондриальное нарушение), включает неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), почечное ишемически-реперфузионное повреждение (IRI), мышечную дистрофию Дюшенна-Беккера, диабет (I типа или II типа), ожирение и саркопению. В другом варианте осуществления “заболевание или состояние, при котором терапевтическая польза может быть достигнута в результате увеличения уровней NAD^+ ” или “связанное с митохондриями заболевание или нарушение” выбрано из болезни Альперса, CPEO - хронической прогрессирующей внешней офтальмоплегии, синдрома Кирнса-Сейра (KSS), наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON), MELAS - митохондриальной миопатии, энцефаломиопатии, лактоацидоза, инсультоподобных эпизодов, MERRF - миоклонической эпилепсии и болезни разорванных красных волокон, NARP - нейрогенной мышечной слабости, атаксии, пигментной ретины, синдрома Пирсона, ототоксичности, индуцированной средством химиотерапии на основе платины, синдрома Коккейна, пигментной ксеродермы А, валлеровской дегенерации и HIV-индуцированной липодистрофии.

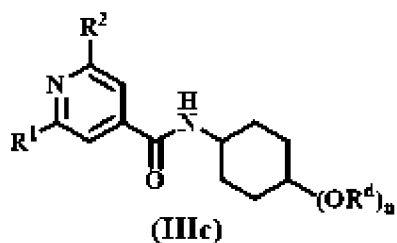
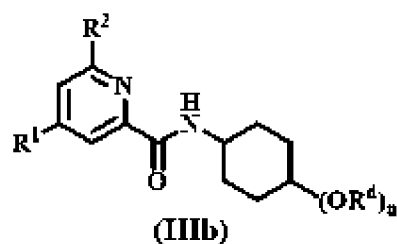
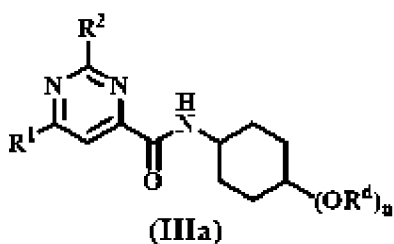
В первом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль. Переменные в формуле I описаны выше в качестве первого аспекта формулы I и второго аспекта формулы I.

Во втором варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой IIa, IIb или IIc:



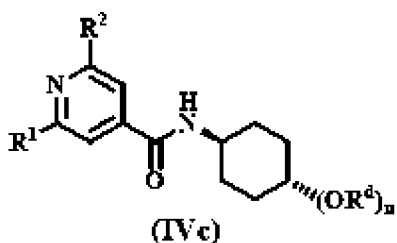
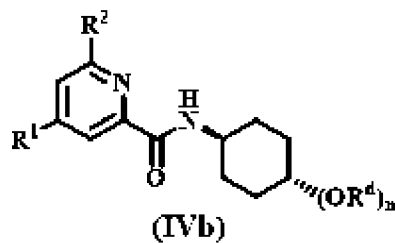
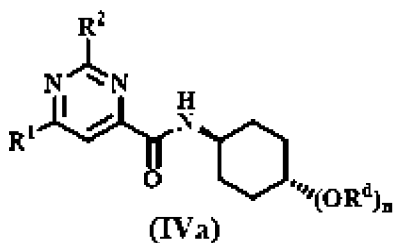
или его фармацевтически приемлемая соль. Переменные в формулах IIa, IIb и IIc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты).

В третьем варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой IIIa, IIIb или IIIc:



или его фармацевтически приемлемая соль. Переменные в формулах IIIa, IIIb и IIIc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты).

В четвертом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой IVa, IVb или IVc:



или его фармацевтически приемлемая соль. Переменные в формулах IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты).

В пятом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 1. Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты).

В шестом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^d представляет собой C₁₋₄алкил, необязательно замещенный C₁₋₄алкокси. Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты) или в пятом варианте осуществления.

В седьмом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^d представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси. В качестве альтернативы R^d представляет собой $-CH_2CH_2OCH_3$. Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты) или в пятом варианте осуществления.

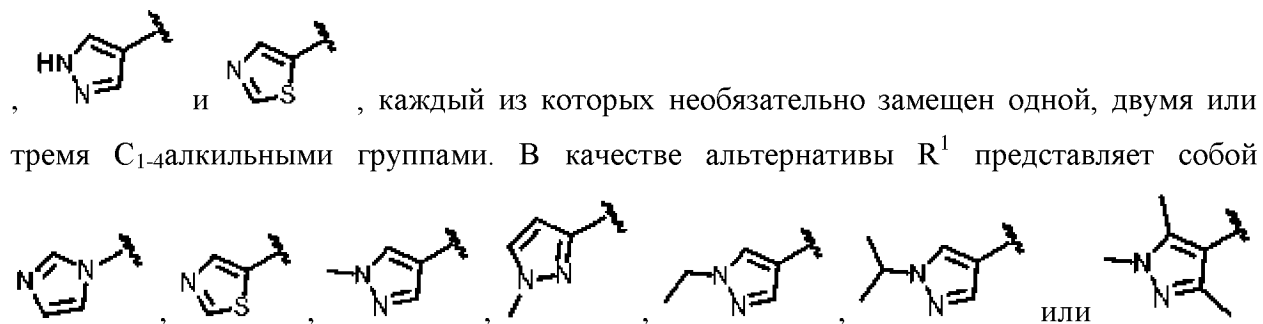
В восьмом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 0 или 1, и если n равняется 1, то R^d представляет собой -H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_2OCH_3$. Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты).

В девятом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя C_{1-4} алкильными группами. Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты) или в пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления.

В десятом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой имидазол, пиразол, триазол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, тиадиазол или оксадиазол, необязательно замещенный одной, двумя или тремя C_{1-4} алкильными группами. Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты) или в пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления.

В одиннадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или

его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из



. Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты) или в пятом, шестом, седьмом или

восьмом вариантах осуществления.

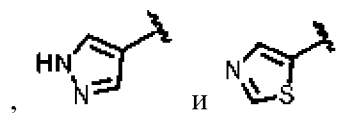
В двенадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой -H, $-NR^aR^b$, галоген, -CN, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 алкоксиалкил, C_1 - C_4 алкилтио, C_1 - C_4 алкоксиалкилтио или C_1 - C_4 галогеналкилтио. Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты) или в пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления.

В тринадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой -H, $-NH_2$, галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 галогеналкокси или C_1 - C_4 алкилтио. В качестве альтернативы R^1 представляет собой -H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, -F, -Cl, -Br или $-NH_2$. В качестве альтернативы R^1 представляет собой $-CH_3$. Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты) или в пятом, шестом, седьмом или восьмом вариантах осуществления.

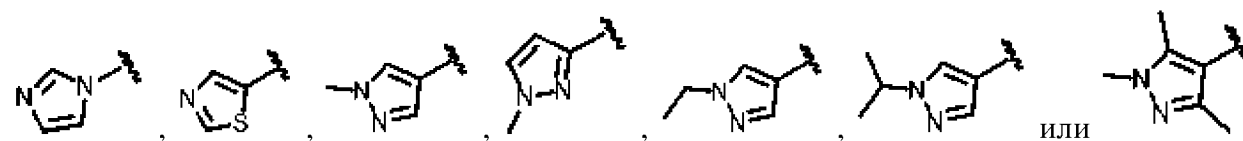
В четырнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой имидазол, пиразол, триазол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, тиadiaзол или оксадиазол, необязательно замещенный одной, двумя или тремя C_1 -алкильными группами. Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый и второй аспекты) или в пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом вариантах осуществления.

В пятнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или

его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, состоящей из



, и , каждый из которых необязательно замещен одной, двумя или тремя C_1 -алкильными группами. В качестве альтернативы R^2 представляет собой



. В качестве альтернативы R^2 представляет собой . Остальные переменные в формулах I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb и IVc описаны выше для формулы I (первый

и второй аспект) или в пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом вариантах осуществления.

В шестнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулами I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C(=O)NH_2$, $-COOH$, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 гидроксиалкил, C_2 - C_4 алкенил, $-CN$, C_1 - C_4 алкилсульфон или C_3 - C_4 циклоалкил. Остальные переменные являются такими же, как описано выше для формулы I (первый аспект) или в пятом, шестом, седьмом, восьмом, четырнадцатом или пятнадцатом вариантах осуществления.

В семнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулами I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C(=O)NH_2$, $-COOH$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH=CH_2$, $-SO_2Me$ или циклопропил. Остальные переменные являются такими же, как описано выше для формулы I (первый аспект) или в пятом, шестом, седьмом, восьмом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом вариантах осуществления.

В восемнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулами I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой 5-членный гетероарил (например, имидазол), замещенный одним, двумя или тремя атомами дейтерия. Остальные переменные описаны выше для формулы I (первый аспект) или в пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, шестнадцатом или семнадцатом вариантах осуществления.

В девятнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулами I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^d представляет собой C_{1-4} галогеналкил или C_{1-4} гидроксиалкил. Остальные переменные являются такими же, как описано выше для формулы I (первый аспект) или в пятом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом или восемнадцатом вариантах осуществления.

В двадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулой I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^d представляет собой $-CHF_2$ или $-CH_2CH_2OH$. Остальные переменные являются такими же, как описано выше для формулы I (первый аспект) или в пятом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом или девятнадцатом вариантах осуществления.

В двадцать первом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, представленное формулами I, IIa, IIb или IIc, или его фармацевтически приемлемая соль, где Su представляет собой циклогексил, замещенный

-NHSO₂(C₁-C₄алкил)(-NHSO₂Et). Остальные переменные являются такими же, как описано выше для формулы I (первый аспект) или в пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом или двадцатом вариантах осуществления.

Настоящее изобретение также включает соединения, представленные в таблице 3, и соединения, полученные в примерах. Включены как фармацевтически приемлемые соли, так и нейтральная форма этих соединений. В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на гидрат или сольват и/или кристаллический полиморф соединения формулы I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на безводную форму (т. е. не сольват или гидрат) соединения формулы I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединение формулы I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc или его фармацевтически приемлемую соль, которые в одном или нескольких положениях обогащены радиоактивным или нерадиоактивным изотопом. В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на соединение формулы I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc или его фармацевтически приемлемую соль, которые в одном или нескольких положениях обогащены дейтерием.

В идеи настоящего изобретения включены фармацевтически приемлемые соли соединений, раскрытых в данном документе. Соединения согласно идеям настоящего изобретения с основными группами могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемой(-ыми) кислотой(-ами). Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты описанных в данном документе соединений включают соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая, бензойная, метансульфоновая и *n*-толуолсульфоновая кислоты). Соединения согласно идеям настоящего изобретения с кислотными группами могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(-и) основанием(-ями). Подходящие фармацевтически приемлемые основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция).

Используемый в данном документе термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к фармацевтическим солям, которые, в рамках обоснованной медицинской оценки, подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармакологически приемлемые соли

описываются у S. M. Berge et al. в J. Pharm. Sci. (1977) 66:1-19.

Термин “алкил”, используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, такого как “алкокси”, “галогеналкил”, “галогеналкокси”, “гидроксиалкил”, “алкоксиалкил”, “алкилтио”, “алкоксиалкилтио”, “галогеналкилтио” и т. п., означает насыщенный алифатический одновалентный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью. Если не указано иное, алкильная группа, как правило, имеет 1-4 атома углерода, т. е. C₁-C₄алкил. Используемая в данном документе группа “C₁-C₄алкил” означает радикал, имеющий от 1 до 4 атомов углерода в линейной или разветвленной структуре, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил и т. п.

“Алкокси” означает алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом кислорода, представленный -О-алкилом. Например, “C₁-C₄алкокси” включает метокси, этокси, пропокси, бutoкси и изопропокси.

Термины “галогеналкил” и “галогеналкокси” означают алкил или алкокси, в зависимости от случая, замещенный одним или несколькими атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления “галогеналкил” и “галогеналкокси” означают алкил или алкокси, в зависимости от случая, замещенный одним или несколькими атомами фтора.

Термины “галоген” и “галогено” означают фтор или фтор- (F), хлор или хлор- (Cl), бром или бром- (Br) или йод или йод- (I).

Термин “гидроксиалкил” означает алкил, замещенный одной или несколькими гидроксильными группами. Например, “C₁-C₄гидроксиалкил” включает без ограничения гидроксиэтил и гидроксипропил.

Термин “алкоксиалкил” означает алкил, замещенный алкоксигруппой.

Термин “алкилтио” означает алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом серы, представленный -S-алкилом.

Термин “алкоксиалкилтио” означает алкилтио, замещенный алкоксигруппой.

Термин “галогеналкилтио” означает алкилтио, замещенный одним или несколькими атомами галогена, например одним или несколькими атомами фтора.

“Циклоалкил” означает насыщенный алифатический моноциклический углеводородный радикал. Если не указано иное, циклоалкил имеет 3-7 атомов углерода в кольце, в качестве альтернативы 3-6 атомов углерода в кольце. Например, “C₃-C₆циклоалкил” означает радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, расположенных в виде моноциклического кольца. C₃-C₆циклоалкил включает без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин “5-членный гетероарил” относится к моноциклическим ароматическим кольцевым группам, имеющим пять атомов в кольце, выбранных из углерода и по меньшей мере одного из (обычно от 1 до 3, более типично 1 или 2) гетероатомов (например, кислород, азот или сера).

Примеры 5-членных гетероарильных групп включают фуранил (например, 2-фуранил, 3-фуранил), имидазолил (например, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил,

5-имидазолил), изоксазолил (например, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил), оксадиазолил (например, 2-оксадиазолил, 5-оксадиазолил), оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), пиразолил (например, 3-пиразолил, 4-пиразолил), пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), триазолил (например, 2-триазолил, 5-триазолил) и тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил).

Если группа описана как “замещенная”, неводородный заместитель находится на месте водородного заместителя у атома углерода, серы или азота группы. Таким образом, например, замещенный алкил представляет собой алкил, в котором по меньшей мере один неводородный заместитель находится на месте водородного заместителя в алкильной группе. В качестве примера, монофторалкил представляет собой алкил, замещенный предусматривающим фтор заместителем, а дифторалкил представляет собой алкил, замещенный двумя предусматривающими фтор заместителями. Следует понимать, что если в заместителе имеется более чем одно замещение, каждый неводородный заместитель может быть одинаковым или отличающимся (если не указано иное).

Если группа описана как “необязательно замещенная”, заместитель может быть либо (1) незамещенным, либо (2) замещенным.

Если группа описана как необязательно замещенная не более чем определенным числом неводородных заместителей, эта группа может быть либо (1) незамещенной; либо (2) замещенной не более чем указанным числом неводородных заместителей или не более чем максимальным числом замещаемых положений заместителя, в зависимости от того, что меньше. Таким образом, например, если группа описана как циклоалкил, необязательно замещенный не более чем 3 неводородными заместителями, то любой циклоалкил с менее чем 3 замещаемыми положениями может быть необязательно замещен только таким количеством неводородных заместителей, которое не превышает то количество замещаемых положений, которое имеется у циклоалкила.

Соединения, имеющие один или несколько хиральных центров, могут находиться в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры представляют собой соединения, различающиеся только своим пространственным расположением. Стереоизомеры включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также рацематы и их смеси. “Геометрический изомер” относится к изомерам, которые различаются ориентацией группы-заместителя по отношению к циклоалкильному кольцу, т. е. к *цис*-или *транс*-изомерам. “*Цис*” относится к заместителям, ориентированным относительно одной стороны кольца, тогда как *транс* относится к заместителям, ориентированным относительно противоположных сторон кольца.

Если раскрываемое соединение названо или изображено в виде структуры без указания стереохимии, подразумевается, что название или структура охватывает один из возможных стереоизомеров или геометрических изомеров, не содержащих другие, или смесь охватываемых стереоизомеров или геометрических изомеров.

Если геометрический изомер или стереоизомер изображены по названию или

структуре, следует понимать, что названный или изображенный изомер присутствует в большей степени, чем его соответствующий изомер, то есть предусматривается, что геометрическая изомерная чистота названного или изображенного геометрического изомера составляет более 50%, как например чистота, составляющая по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по весу. Геометрическую изомерную чистоту определяют путем деления веса названного или изображенного геометрического изомера в смеси на общий вес всех геометрических изомеров в смеси.

Рацемическая смесь означает 50% одного энантиомера и 50% соответствующего ему энантиомера. Если соединение с одним хиральным центром названо или изображено без указания стереохимии хирального центра, подразумевается, что название или структура охватывает обе возможные энантиомерные формы (например, обе энантиомерно чистые, энантиомерно обогащенные или рацемическую формы) соединения. Если соединение с двумя или более хиральными центрами названо или изображено без указания стереохимии хиральных центров, подразумевается, что название или структура охватывает все возможные диастереомерные формы (например, диастереомерно чистые, диастереомерно обогащенные и эквимоллярные смеси, если имеется один или несколько диастереомеров, например, рацемические смеси) соединения.

Смеси энантиомеров можно разделить на составляющие их энантиомеры хорошо известными способами, такими как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры также могут быть получены из энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметричного синтеза.

Если соединение обозначено названием или структурой, которые указывают на один энантиомер, если не указано иное, соединение имеет оптическую чистоту, составляющую по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% (также обозначается как “энантиомерно чистый”). Оптическая чистота представляет собой вес названного или изображенного энантиомера в составе смеси, деленный на общий вес обоих энантиомеров в составе смеси.

Если стереохимия раскрытого соединения названа или изображена в виде структуры, и названная или изображенная структура охватывает более одного стереоизомера (например, как в паре диастереомеров), следует понимать, что включены один из охватываемых стереоизомеров или любая смесь охватываемых стереоизомеров. Кроме того, следует понимать, что стереоизомерная чистота названных или изображенных стереоизомеров составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по весу. Стереоизомерную чистоту в этом случае определяют путем деления общего веса стереоизомеров, охватываемых названием или структурой, в составе смеси на общий вес всех стереоизомеров в составе смеси.

Раскрыты способы лечения связанного с митохондриями заболевания или

состояния у субъекта. В настоящем документе также раскрыты способы лечения заболевания или нарушения, при котором повышенные уровни NAD^+ будут приносить пользу, например, путем повышения уровней NAD^+ in vivo (например, внутриклеточных уровней NAD^+ , уровней NAD^+ в тканях или плазме крови и/или общих уровней NAD^+ в организме). Способы могут включать введение субъекту эффективного количества одного или нескольких соединений или композиций, представленных в настоящем документе.

Заболевания и нарушения, которые можно лечить с помощью раскрытых соединений и фармацевтических композиций, включают заболевания или нарушения, связанные со старением или стрессом, диабетом, ожирением, нейродегенеративными заболеваниями, сердечно-сосудистым заболеванием, нарушениями свертываемости крови, воспалением, раком и/или гиперемией и т. д.

В одном варианте осуществления заболевания или нарушения включают без ограничения болезнь Альперса, CPEO - хроническую прогрессирующую внешнюю офтальмоплегию, синдром Кирнса-Сейра (KSS), наследственную оптическую невропатию Лебера (LHON), MELAS - митохондриальную миопатию, энцефаломиопатию, лактоацидоз, инсультподобные эпизоды, MERRF - миоклоническую эпилепсию и болезнь разорванных красных волокон, NARP - нейрогенную мышечную слабость, атаксию, пигментный ретинит, синдром Пирсона, ототоксичность, индуцированную средством химиотерапии на основе платины, синдром Коккейна, пигментную ксеродерму А, валлеровскую дегенерацию и HIV-индуцированную липодистрофию.

В одном варианте осуществления связанное с митохондриями заболевание или нарушение или заболевание или нарушение, при котором повышенные уровни NAD^+ будут приносить пользу, представляет собой нарушение мышечной структуры, нарушение активации нейронов, нарушение, связанное с мышечной утомляемостью, нарушение, связанное с мышечной массой, метаболическое заболевание, рак, заболевание сосудов, заболевание сосудов глаза, заболевание глазных мышц или заболевание почек.

Нарушение мышечной структуры выбрано из миопатии Бетлема, болезни центрального стержня, врожденной диспропорции типов мышечных волокон, дистальной мышечной дистрофии (MD), MD Дюшенна-Беккера, MD Эмери-Дрейфуса, плече-лопаточно-лицевой MD, миопатии гиалиновых телец, конечностно-поясной MD, нарушений, связанных с мышечными натриевыми каналами, миотонической хондродистрофии, миотонической дистрофии, миотубулярной миопатии, заболевания, характеризующегося образованием немалиновых телец, окулофарингеальной MD и стрессового недержания мочи.

Нарушение активации нейронов выбрано из бокового амиотрофического склероза, болезни Шарко-Мари-Тута, синдрома Гийена-Барре, синдрома Ламберта-Итона, рассеянного склероза, миастении гравис, поражения нервов, периферической невропатии, спинальной мышечной атрофии, позднего паралича локтевого нерва и токсического нервно-мышечного нарушения.

Нарушение, связанное с мышечной утомляемостью, выбрано из синдрома

хронической усталости, диабета (I или II типа), болезни накопления гликогена, фибромиалгии, атаксии Фридрейха, перемежающейся хромоты, миопатии, обусловленной накоплением липидов, MELAS, мукополисахаридоза, болезни Помпе и тиреотоксической миопатии; нарушение, связанное с мышечной массой, выбрано из кахексии, дегенерации хряща, церебрального паралича, синдрома сдавления, миопатии критических состояний, миозита с включенными тельцами, мышечной атрофии (дисфункциональной), саркопении, стероидной миопатии и системной красной волчанки.

Заболевание, связанное с бета-окислением, выбрано из системного дефицита переносчика карнитина карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT) II, дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (LCHAD или VLCAD), дефицита трифункционального фермента, дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи (MCAD), дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой цепью (SCAD) и рибофлавин-чувствительных нарушений β -окисления (RR-MADD).

Метаболическое заболевание выбрано из гиперлипидемии, дислипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипохолестеринемии HDL, гиперхолестеринемии LDL и/или не-HDL холестеринемии, гиперпротеинемии VLDL, дислипопротеинемии, гипопроteinемии аполипопротеина A-I, атеросклероза, атеросклеротического заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярного заболевания, заболевания периферического кровообращения, метаболического синдрома, синдрома X, ожирения, диабета (I или II типа), гипергликемии, инсулинорезистентности, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинизма, диабетического осложнения, сердечной недостаточности, инфаркта сердечной мышцы, кардиомиопатии, гипертензии, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), тромба, болезни Альцгеймера, нейродегенеративного заболевания, демиелинизирующего заболевания, рассеянного склероза, лейкодистрофии надпочечников, дерматита, псориаза, акне, старения кожи, трихоза, воспаления, артрита, астмы, синдрома гиперчувствительного кишечника, язвенного колита, болезни Крона и панкреатита.

Заболевание сосудов выбрано из недостаточности периферических сосудов, заболевания периферических сосудов, перемежающейся хромоты, заболевания периферических сосудов (PVD), заболевания периферических артерий (PAD), окклюзионного заболевания периферических артерий (PAOD) и периферической облитерирующей артериопатии.

Заболевание сосудов глаза выбрано из возрастной макулярной дегенерации (AMD), болезни Штаргардта, гипертонической ретинопатии, диабетической ретинопатии, ретинопатии, макулярной дегенерации, кровоизлияния в сетчатку и глаукомы.

Заболевание глазных мышц выбрано из косоглазия, прогрессирующей внешней офтальмоплегии, эзотропии, экзотропии, нарушения рефракции и аккомодации, гиперметропии, миопии, астигматизма, анизометропии, пресбиопии, нарушений

аккомодации и внутренней офтальмоплегии.

Заболевание почек выбрано из гломерулонефрита, гломерулосклероза, нефротического синдрома, гипертонического нефросклероза, острого нефрита, рецидивирующей гематурии, стойкой гематурии, хронического нефрита, быстро прогрессирующего нефрита, острой почечной недостаточности (также известной как острое повреждение почек), хронической почечной недостаточности, диабетической нефропатии и синдрома Барттера.

В другом варианте осуществления связанное с митохондриями заболевание или состояние или заболевание или нарушение, при котором повышенные уровни NAD^+ будут приносить пользу, выбрано из наследственной липодистрофии, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), почечного ишемически-реперфузионного повреждения (IRI), ишемически-реперфузионного повреждения сердца, мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера, диабета (I типа или II типа), ожирения и саркопении.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут быть использованы для обработки клеток, применимых для трансплантации или клеточной терапии, включая, например, трансплантаты плотных тканей, трансплантаты органов, клеточные суспензии, стволовые клетки, клетки костного мозга и т. д. Клетки или ткань могут представлять собой аутооттрансплантат, аллотрансплантат, синтрансплантат или ксенотрансплантат. Клетки или ткань можно обрабатывать с использованием соединений по настоящему изобретению и фармацевтических композиций на их основе перед введением/имплантацией, параллельно с введением/имплантацией и/или после введения/имплантации субъекту. Клетки или ткань можно обрабатывать до извлечения клеток из организма индивидуума-донора, *ex vivo* после извлечения клеток или ткани из организма индивидуума-донора или после имплантации реципиенту. Например, являющийся донором или реципиентом индивидуум может подвергаться системному лечению препаратами ингибитора CD38 или фармацевтическими композициями по настоящему изобретению или может характеризоваться подгруппой клеток/тканей, обработанных местно соединениями по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями на их основе. В определенных вариантах осуществления клетки или ткань (или являющиеся донором/реципиентом индивидуумы) могут быть дополнительно обработаны (подвергнуты лечению) другим терапевтическим средством, применимым для продления выживаемости трансплантата, таким как, например, иммунодепрессивное средство, цитокин, ангиогенный фактор и т. д.

В еще других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и/или фармацевтическую композицию на их основе можно применять для лечения кожных состояний. Иллюстративные кожные состояния, которые можно лечить в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, включают нарушения или заболевания, ассоциированные с воспалением, повреждением в результате

воздействия солнечного света или естественным старением, или вызванные ими. Например, композиции находят применение при лечении контактного дерматита (включая раздражающий контактный дерматит и аллергический контактный дерматит), атопического дерматита (также известного как аллергическая экзема), актинического кератоза, нарушений кератинизации (включая экзему), заболеваний, относящихся к буллезному эпидермолизу (включая пемфигус), эксфолиативного дерматита, себорейного дерматита, видов эритемы (в том числе многоформной эритемы и узелковой эритемы), склеродермии, повреждения, вызванного солнцем или другими источниками света, дискоидной красной волчанки, дерматомиозита, псориаза, рака кожи и эффектов естественного старения. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут применяться для лечения ран и/или ожогов со способствованием заживлению, включая, например, ожоги первой, второй или третьей степени и/или термические, химические или электрические ожоги.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно также вводить субъектам для лечения заболеваний, например, хронических заболеваний, ассоциированных с гибелью клеток, с обеспечением защиты клеток от гибели. Иллюстративные заболевания включают заболевания, ассоциированные с гибелью нервных клеток, дисфункцией нейронов или гибелью или дисфункцией мышечных клеток, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и мышечная дистрофия; СПИД; фульминантный гепатит; заболевания, связанные с дегенерацией головного мозга, такие как болезнь Крейтцфельда-Якоба, пигментный ретинит и дегенерация мозжечка; миелодисплазию, такую как апластическая анемия; ишемические заболевания, такие как инфаркт миокарда и инсульт; заболевания печени, такие как алкогольный гепатит, гепатит В и гепатит С; заболевания суставов, такие как остеоартрит; атеросклероз; алопецию; повреждение кожи ввиду воздействия УФ-излучения; красный плоский лишай; атрофию кожи; катаракту и отторжение трансплантата. Гибель клеток также может быть вызвана хирургическим вмешательством, медикаментозной терапией, химическим воздействием или радиационным воздействием.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно также вводить субъекту, страдающему от острого заболевания, например, повреждения органа или ткани, например, субъекту, страдающему от инсульта или инфаркта миокарда, или субъекту, страдающему травмой спинного мозга. Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе также можно использовать для восстановления печени страдающего алкоголизмом субъекта.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается способ лечения сердечно-сосудистого заболевания путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, одного или нескольких соединений по настоящему изобретению и/или фармацевтической композиции на их основе. Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению и

фармацевтических композиций на их основе, включают кардиомиопатию или миокардит, такие как идиопатическая кардиомиопатия, метаболическая кардиомиопатия, алкогольная кардиомиопатия, лекарственная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия, осложнения, ассоциированные с чрескожным коронарным вмешательством, и гипертензивная кардиомиопатия. С применением описанных в данном документе композиций и способов также можно лечить атероматозные заболевания крупных кровеносных сосудов (макрососудистое заболевание), таких как аорта, коронарные артерии, сонные артерии, цереброваскулярные артерии, почечные артерии, подвздошные артерии, бедренные артерии и подколенные артерии. Другие сосудистые заболевания, которые можно лечить, включают заболевания, связанные с агрегацией тромбоцитов, артериолами сетчатки, гломерулярными артериолами, *vasa nervorum*, сердечными артериолами и ассоциированными капиллярными руслами глаза, почки, сердца и центральной и периферической нервных систем. Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе также могут быть использованы для повышения уровней HDL в плазме крови индивидуума.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно вводить субъектам, которые недавно получили или, вероятно, могут получить дозу радиации или токсина. В одном варианте осуществления доза радиации или токсина получена как часть связанной с работой или медицинской процедуры, например, при работе на атомной электростанции, полете на самолете, рентгеновском обследовании, КТ-сканировании или введении радиоактивного красителя для медицинской визуализации; причем в таком варианте осуществления соединение вводят в качестве профилактической меры. В другом варианте осуществления воздействию радиации или токсина подвергаются непреднамеренно, например, в результате промышленной аварии, проживания в месте с естественным радиационным фоном, террористического акта или военных действий с задействованием радиоактивных или токсичных материалов. В таком случае соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе предпочтительно вводят как можно скорее после воздействия для подавления апоптоза и последующего развития острого лучевого синдрома.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут быть применимы для лечения возрастных нарушений, таких как, например, рак.

Иллюстративные виды рака, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению и фармацевтических композиций на их основе, включают виды рака головного мозга и почки; гормонозависимые виды рака, включая виды рака молочной железы, предстательной железы, ободочной кишки, толстого кишечника, кожи, легкого, яичка, поджелудочной железы и яичника; виды лимфомы и виды лейкемии. Другие заболевания, которые можно лечить, включают аутоиммунные заболевания, например, системную красную волчанку, системную склеродермию и артрит, при которых аутоиммунные клетки подлежат устранению. Вирусные инфекции, как например

вызываемые герпесвирусом, HIV, аденовирусом, коронавирусом, вирусом гриппа, а также ассоциированные с HTLV-1 злокачественные и доброкачественные нарушения, также можно лечить путем введения одного или нескольких соединений по настоящему изобретению и фармацевтических композиций на их основе.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут быть применимы при нарушениях, обуславливающих ускоренное старение, таких как, например, синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда, синдром Вернера, синдромы теломерного дефицита или теломеропатии и врожденный дискератоз. Дополнительные заболевания, которые можно лечить, включают заболевания, ассоциированные с преждевременным старением, индуцированным стрессом, которые могут включать внелегочные осложнения COPD, такие как сердечно-сосудистое заболевание, остеопороз и деменция, а также заболевания, при которых “воспалительное старение” или факторы, секретируемые сенесцентными клетками, изменяют баланс синтеза и потребления NAD.

В некоторых аспектах соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут быть использованы для лечения пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями и травматическим или механическим повреждением центральной нервной системы (CNS) или периферической нервной системы (PNS). Примеры нейродегенеративных заболеваний включают без ограничения болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), болезнь Хантингтона (HD), боковой амиотрофический склероз (ALS; болезнь Лу Герига), болезнь диффузных телец Леви, хорею-акантоцитоз, первичный боковой склероз, глазные заболевания (глазной неврит), невропатии, индуцированные средством химиотерапии (например, обусловленные винкристином, паклитакселом, бортезомибом), невропатии, индуцированные диабетом, и атаксию Фридрейха. Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно использовать для лечения этих и других нарушений, как описано ниже.

В иллюстративном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут применяться для лечения рассеянного склероза (MS), включая рецидивирующий MS и моносимптомный MS, и других демиелинизирующих состояний, таких как, например, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (CIDP), или симптомов, ассоциированных с ними.

В еще одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно применять для лечения травмы нервов, в том числе травмы, обусловленной заболеванием, повреждением (включая хирургическое вмешательство) или травмы, вызванной факторами окружающей среды (например, нейротоксины, алкоголизм и т. д.).

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе также могут быть применимы для лечения и уменьшения выраженности

симптомов различных нарушений со стороны периферической нервной системы (PNS). Нарушения со стороны PNS включают широкий спектр нарушений, при которых повреждаются нервы за пределами головного мозга и спинного мозга - периферические нервы. Периферическую невропатию также можно обозначать как периферический неврит или, если затронуто большое количество нервов, можно использовать термины полиневропатия или полиневрит. Нарушения со стороны PNS могут быть следствием, например, лепры, диабета, синдрома Гийена-Барре и др.

Другие заболевания PNS, поддающиеся лечению соединениями по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями на их основе, включают невропатии плечевого сплетения (заболевания шейных и первых грудных корешков, нервных стволов, тяжей и периферических нервных компонентов плечевого сплетения). Клинические проявления включают регионарную боль, парестезию; мышечную слабость и сниженную чувствительность в верхней конечности. Эти нарушения могут быть связаны с травмой, в том числе родовыми повреждениями; синдромом верхней апертуры грудной клетки; новообразованиями, невритом, лучевой терапией; а также другими состояниями (см. Adams et al., *Principles of Neurology*, 6th ed. pp. 1351-2). Также включены диабетические невропатии (нарушения со стороны периферических, вегетативных и черепно-мозговых нервов, которые ассоциированы с сахарным диабетом). Эти состояния обычно возникают в результате диабетического повреждения микрососудов, затрагивающего мелкие кровеносные сосуды, питающие нервы (*vasa nervorum*). Относительно распространенные состояния, которые могут быть ассоциированы с диабетической невропатией, включают паралич третьего черепномозгового нерва; мононейропатию; множественную мононейропатию; диабетическую амиотрофию; болезненную полиневропатию; вегетативной невропатию и торакоабдоминальную невропатию (см. Adams et al., *Principles of Neurology*, 6th ed., p. 1325). Заболевания PNS также включают мононейропатии (заболевание или травма, которые затрагивают один периферический нерв изолированно или в степени, являющейся чрезмерной, чтобы указывать на выраженную диффузную дисфункцию периферических нервов). Множественная мононевропатия относится к состоянию, характеризующемуся множественными повреждениями отдельного нерва. Мононейропатии могут возникать в результате широкого ряда различных причин, включая ишемию; травматическое повреждение; сдавливание; заболевания соединительной ткани; нарушения, вызванные кумулятивной травмой; и другие состояния. Также включены невралгия (интенсивная или ноющая боль, возникающая по ходу или в области распространения периферического или черепно-мозгового нерва); новообразования периферической нервной системы (новообразования, возникающие из ткани периферических нервов, при этом они включают нейрофибромы, шванномы, зернистоклеточные опухоли и злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, см. DeVita Jr et al., *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed, ppl 750-1); а также синдромы сдавливания нервов (механическое сдавливание нервов или нервных корешков по внутренним или внешним причинам, причем это может приводить к

блокаде проведения нервных импульсов, например, ввиду дисфункции миелиновой оболочки или потери аксонов; при этом повреждения нервов и нервных оболочек могут быть вызваны ишемией, воспалением или прямым механическим воздействием) и неврит (общий термин, обозначающий воспаление периферического или черепно-мозгового нерва). Клинические проявления могут включать боль; парестезии; парез или гипертезию; полинейропатии (заболевания множественных периферических нервов). Различные формы классифицируются по типу затрагиваемого нерва (например, сенсорный, двигательный или вегетативный), по распределению повреждения нерва (например, дистальный или проксимальный), компоненту нерва, затрагиваемому главным образом (например, демиелинизирующий или аксональный), по этиологии или по характеру наследования.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно также применять для лечения нарушений свертываемости крови (или нарушений гемостаза). Используемые взаимозаменяемо в данном документе термины “гемостаз”, “коагуляция крови” и “свертывание крови” относятся к контролю кровотечения, включая физиологические свойства вазоконстрикции и коагуляции.

Настоящее изобретение также предусматривает антикоагулянтные и антитромботические средства лечения, направленные на подавление образования тромбов, для лечения нарушений свертываемости крови, таких как инфаркт миокарда, инсульт, потеря конечности ввиду заболевания периферических артерий или легочная эмболия.

Как взаимозаменяемо используется в данном документе “модулирование или модуляция гемостаза” и “регулирование или регуляция гемостаза” включают индукцию (например, стимуляцию или усиление) гемостаза, а также подавление (например, снижение или уменьшение) гемостаза.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ снижения или подавления гемостаза у субъекта путем введения соединений по настоящему изобретению и фармацевтических композиций по настоящему изобретению. Композиции и способы, раскрытые в настоящем документе, применимы для лечения тромботических нарушений. Используемый в данном документе термин “тромботическое нарушение” включает любое нарушение или состояние, характеризующееся чрезмерной или нежелательной коагуляцией или гемостатической активностью или гиперкоагулянтным состоянием. Примеры тромботических нарушений включают без ограничения тромбоэмболию, тромбоз глубоких вен, легочную эмболию, инсульт, инфаркт миокарда, выкидыш, тромбофилию, связанную с дефицитом антитромбина III, дефицитом протеина C, дефицитом протеина S, устойчивостью к активированному протеину C, дисфибриногемиию, фибринолитические нарушения, гемоцистинурию, беременность, воспалительные нарушения, миелопролиферативные нарушения, атеросклероз, стенокардию, например, нестабильную стенокардию, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру,

метастазы при раке, серповидно-клеточную анемию, гломерулярный нефрит и лекарственную тромбоцитопению (включая, например, гепарин-индуцированную тромбоцитопению).

Кроме того, соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно вводить для уменьшения тромботических событий или для уменьшения повторной окклюзии во время или после терапевтического растворения тромба или процедур, таких как ангиопластика или хирургическое вмешательство.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе также могут быть использованы для лечения или снижения набора веса или ожирения у субъекта. Например, соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут быть использованы для лечения наследственного ожирения, пищевого ожирения, ожирения, связанного с гормонами, ожирения, связанного с введением лекарственного препарата, для снижения веса субъекта или для уменьшения набора веса у субъекта. Субъект, нуждающийся в таком лечении, может являться субъектом, который страдает ожирением, который, вероятно, будет страдать ожирением, который страдает избыточным весом или который, вероятно, будет страдать избыточным весом. Субъекты, которые, вероятно, будут страдать ожирением или избыточным весом, могут быть идентифицированы, например, на основе семейного анамнеза, генетики, питания, уровня активности, приема лекарственных препаратов или различных комбинаций вышеперечисленного.

В еще других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно вводить субъектам, страдающим рядом различных других заболеваний и состояний, которые можно лечить путем стимулирования потери веса у субъекта. Такие заболевания включают, например, высокое кровяное давление, гипертензию, высокий уровень холестерина в крови, дислипидемию, диабет 2 типа, инсулинорезистентность, непереносимость глюкозы, гиперинсулинемию, ишемическую болезнь сердца, стенокардию, застойную сердечную недостаточность, инсульт, камни в желчном пузыре, холецистит и желчнокаменную болезнь, подагру, остеоартрит, обструктивное апноэ во сне и проблемы с дыханием, некоторые типы рака (как например эндометрия, молочной железы, предстательной железы и ободочной кишки), осложнения беременности, плохое репродуктивное здоровье женщин (как например нерегулярности менструального цикла, бесплодие, нерегулярная овуляция), проблемы с контролем мочевого пузыря (как например стрессовое недержание мочи); мочеислый нефролитиаз; психологические нарушения (как например депрессия, нарушения пищевого поведения, искаженное восприятие собственного тела и низкая самооценка). Stunkard AJ, Wadden TA. (Editors) Obesity: theory and therapy, Second Edition. New York: Raven Press, 1993. Наконец, у пациентов со СПИДом может развиваться липодистрофия или инсулинорезистентность в ответ на средства комбинированной терапии СПИДа. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут быть использованы для

подавления адипогенеза или дифференцировки жировых клеток как *in vitro*, так и *in vivo*. В частности, высокие уровни циркулирующего инсулина и/или инсулиноподобного фактора роста (IGF) 1 будут предупреждать рекрутирование преадипоцитов для дифференцировки в адипоциты. Такие способы могут быть использованы для лечения ожирения.

В других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут применяться для снижения аппетита и/или повышения чувства насыщения, тем самым вызывая потерю веса или предотвращение набора веса. Субъект, нуждающийся в таком лечении, может являться субъектом, который страдает избыточным весом, ожирением, или субъектом, который, вероятно, будет страдать избыточным весом или ожирением. Способ может включать введение субъекту дозы, осуществляемое ежедневно или через день, или один раз в неделю, например, в форме таблетки. Доза может представлять собой “дозу, снижающую аппетит”.

В других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут применяться для лечения субъекта, у которого имеется кахексия или для которого существует вероятность развития кахексии. Способ может дополнительно включать наблюдение за статусом заболевания у субъекта. Способы стимулирования аппетита и/или набора веса могут включать, например, предварительную идентификацию субъекта как нуждающегося в снижении жирового или липидного метаболизма, например, путем взвешивания субъекта, определения ВМІ субъекта. Способ также может включать наблюдение за субъектом, например, во время и/или после введения соединений по настоящему изобретению и фармацевтических композиций на их основе. Введение может включать одну или несколько доз, например, доставляемых в виде болюсов или непрерывно. Наблюдение может включать оценку гормона или метаболита. Иллюстративные гормоны включают лептин, адипонектин, резистин и инсулин. Иллюстративные метаболиты включают триглицериды, холестерин и жирные кислоты.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно вводить для уменьшения набора веса, индуцированного лекарственным средством. Например, соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно вводить в качестве средства комбинированной терапии с лекарственными препаратами, которые могут стимулировать аппетит или вызывать набор веса, в частности, набор веса ввиду факторов, отличных от задержки жидкости в организме.

Примеры лекарственных препаратов, которые могут вызвать набор веса, включают, например, средства лечения диабета, включая, например, сульфонилмочевины (такие как глипизид и глибурид), тиазолидиндионы (такие как пиоглитазон и розиглитазон), меглитиниды, натеглинид, репаглинид, лекарственные препараты на основе сульфонилмочевины и инсулин; антидепрессанты, включая, например, трициклические

антидепрессанты (такие как амитриптилин и имипрамин), необратимые ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), бупропион, пароксетин и мirtазапин; стероиды, такие как, например, преднизон; средство гормональной терапии; карбонат лития; вальпроевую кислоту; карбамазепин; хлорпромазин; тиотиксен; бета-блокаторы (такие как пропранолол); альфа-блокаторы (такие как клонидин, празозин и теразозин); а также контрацептивы, включая оральные контрацептивы (противозачаточные таблетки) или другие контрацептивы, содержащие эстроген и/или прогестерон (Depo-Provera, Norplant, Ortho), тестостерон или мегестрол. В другом иллюстративном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно вводить как часть программы прекращения курения для снижения набора веса или снижения уже набранного веса.

В другом аспекте соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно применять для лечения метаболического нарушения, такого как инсулинорезистентность, преддиабетическое состояние, диабет II типа и/или его осложнения.

Введение соединений по настоящему изобретению и фармацевтических композиций на их основе может повышать чувствительность к инсулину и/или снижать уровни инсулина у субъекта. Субъектом, нуждающимся в таком лечении, может являться субъект, у которого имеется инсулинорезистентность или другой симптом, предшествующий диабету II типа, у которого имеется диабет II типа или для которого существует вероятность развития любого из этих состояний. Например, субъект может являться субъектом с инсулинорезистентностью, например, с наличием высоких уровней циркулирующего инсулина и/или ассоциированных с ними состояний, таких как гиперлипидемия, дислипидогенез, гиперхолестеринемия, нарушенная толерантность к глюкозе, высокий уровень в крови сахара, представленного глюкозой, другие проявления синдрома X, гипертензия, атеросклероз и липодистрофия.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе также можно применять для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с воспалением. Иллюстративные воспалительные состояния включают, например, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориазический артрит, дегенеративное заболевание суставов, спондилоартропатии, подагрический артрит, системную красную волчанку, ювенильный артрит, ревматоидный артрит, остеоартрит, остеопороз, диабет (например, инсулинозависимый сахарный диабет или ювенильный диабет), менструальные спазмы, муковисцидоз, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, слизистый колит, язвенный колит, гастрит, эзофагит, панкреатит, перитонит, болезнь Альцгеймера, шок, анкилозирующий спондилоартрит, гастрит, конъюнктивит, панкреатит (острый или хронический), синдром полиорганной недостаточности (например, вторичный по отношению к септицемии или травме), инфаркт миокарда, атеросклероз, инсульт, реперфузионное повреждение

(например, ввиду осуществления искусственного кровообращения или почечного диализа), острый гломерулонефрит, васкулит, термическое повреждение (например, солнечный ожог), некротизирующий энтероколит, синдром, ассоциированный с переливанием гранулоцитов, и/или синдром Шегрена. Иллюстративные воспалительные состояния кожи включают, например, экзему, атопический дерматит, контактный дерматит, крапивницу, склеродермию, псориаз и дерматоз с острыми воспалительными компонентами.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут быть использованы для лечения видов аллергии и респираторных состояний, включая астму, бронхит, легочный фиброз, аллергический ринит, отравление кислородом, эмфизему, хронический бронхит, острый респираторный дистресс-синдром и любую хроническую обструктивную болезнь легких (COPD). Соединения могут быть использованы для лечения инфекции, вызывающей хронический гепатит, включая гепатит В и гепатит С.

Дополнительно соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут быть использованы для лечения аутоиммунных заболеваний и/или воспаления, ассоциированного с аутоиммунными заболеваниями, как например аутоиммунные заболевания органов и тканей (например, синдром Рейно), склеродермия, миастения гравис, отторжение трансплантата, эндотоксиновый шок, сепсис, псориаз, экзема, дерматит, рассеянный склероз, аутоиммунный тиреоидит, увеит, системная красная волчанка, болезнь Аддисона, аутоиммунное полигландулярное заболевание (также известное как аутоиммунный полигландулярный синдром) и болезнь Грейвса.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно также использовать для снижения частоты или тяжести гиперемии и/или эпизодов ощущения жара, которые являются симптомами нарушения. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут быть использованы для уменьшения характеризующихся гиперемией побочных эффектов сосудорасширяющего средства или антилипемического средства (включая антихолестеринемические средства и липотропные средства).

В другом иллюстративном варианте осуществления способ включает применение соединений по настоящему изобретению и фармацевтических композиций на их основе для уменьшения характеризующихся гиперемией побочных эффектов антидепрессантов или антипсихотического средства. Например, соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно использовать в сочетании (вводимые отдельно или совместно) с ингибитором обратного захвата серотонина, антагонистом рецептора 5HT₂, противосудорожным средством, ингибитором обратного захвата норэпинефрина, антагонистом альфа-адренорецептора, антагонистом NK-3, антагонистом рецептора NK-1, ингибитором PDE4, антагонистами рецептора нейропептида Y5, антагонистом рецептора D4, антагонистом рецептора 5HT_{1A}, антагонистом рецептора

5HT1D, антагонистом CRF, ингибитором моноаминоксидазы или седативно-гипнотическим лекарственным средством.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно использовать как часть лечения с использованием ингибитора обратного захвата серотонина (SRI) для уменьшения гиперемии. В определенных предпочтительных вариантах осуществления SRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI), такой как флуоксетиноид (флуоксетин, норфлуоксетин) или нефазодоноид (нефазодон, гидроксинефазодон, оксонефазодон). Другие иллюстративные SSRI включают дулоксетин, венлафаксин, милнаципран, циталопрам, флувоксамин, пароксетин и сертралин. Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе также могут быть использованы как часть лечения с использованием седативно-гипнотического лекарственного средства, такого как выбранное из группы, состоящей из бензодиазепинов (таких как алпразолам, хлордiazепоксид, клоназепам, хлоразепат, клобазам, диазепам, халазепам, лоразепам, оксазепам и празепам), золпидема и барбитуратов. Еще в других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе могут применяться как часть лечения с использованием частичного агониста рецептора 5-HT_{1A}, такого как выбранный из группы, состоящей из буспирона, флезиноксана, гепирона и ипсапирона. Соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе также могут быть использованы как часть лечения с использованием ингибитора обратного захвата норэпинефрина, такого как выбранный из трициклических соединений третичных аминов и трициклических соединений вторичных аминов. Иллюстративные трициклические соединения третичных аминов включают амитриптилин, кломипрамин, доксепин, имипрамин и тримипрамин. Иллюстративные трициклические соединения вторичных аминов включают амоксапин, дезипрамин, мапротилин, нортриптилин и протриптилин. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно использовать как часть лечения с использованием ингибитора моноаминоксидазы, такого как выбранный из группы, состоящей из изокарбоксазида, фенелзина, транилципромина, селегилина и моклобемида.

В еще одном иллюстративном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно использовать для уменьшения характеризующихся гиперемией побочных эффектов химиотерапевтических средств, таких как циклофосфамид и тамоксифен. Подобным образом, соединения можно использовать для снижения кардиотоксичности, ассоциированной с противоопухолевыми лекарственными средствами, включая антрациклины, таксаны и средства лечения, которые нацеливаются на hEGFR2/HER2, такие как трастузумаб.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно использовать для уменьшения характеризующихся гиперемией побочных эффектов блокаторов кальциевых каналов,

таких как амлодипин.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно использовать для уменьшения характеризующихся гиперемией побочных эффектов антибиотиков. Например, соединения по настоящему изобретению и фармацевтические композиции на их основе можно использовать в комбинации с левофлоксацином. Левофлоксацин используется для лечения инфекций носовых пазух, кожи, легких, ушей, дыхательных путей, костей и суставов, вызванных восприимчивыми к нему бактериями.

При введении вместе с другим терапевтическим средством раскрытые соединения можно вводить одновременно в одном и том же фармацевтическом составе или одновременно в отдельных фармацевтических составах. В качестве альтернативы, при введении вместе с другим терапевтическим средством раскрытые соединения можно вводить в отдельные моменты времени в зависимости от требований к дозе второго терапевтического средства.

Раскрыты фармацевтические композиции, которые содержат одно или несколько соединений, представленных в данном документе (как например соединения формул I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb или IVc), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное вещество, такое как вспомогательное вещество, известное терапевтическое средство, отличное таковых, предусматриваемых настоящим изобретением, и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения можно использовать в комбинации с другими средствами, для которых известно, что они обладают полезной активностью, нацеливаясь на заболевания или нарушения, перечисленные выше. Например, раскрытые соединения можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими соединениями, выбранными из группы, состоящей из агонистов PPAR δ , активаторов AMPK, ингибиторов PARP, соединений, активирующих SIRT, ингибиторов никотинамид-N-метилтрансферазы (NNMT), ниацина, никотинамида или никотинамидрибозиды и его производных, а также ингибиторов ацетил-КоА-карбоксилазы и фармацевтически приемлемых солей этих соединений.

Термины “вводить”, “вводимый”, “введение” и т. п., используемые в данном документе, относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки композиций в необходимое место биологического действия. Эти способы включают без ограничения внутрисуставные (в суставы), внутривенные, внутримышечные, внутриопухолевые, внутрикожные, внутрибрюшинные, подкожные, пероральные, местные, интратекальные, ингаляционные, чрескожные, ректальные и т. п. Методики введения, которые можно использовать со средствами и способами, описанными в настоящем документе, можно найти в, например, Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; а также Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

“Субъект” представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека, но

также может являться животным, нуждающимся в ветеринарном лечении, например, животными-компаньонами (например, собаки, кошки и т. п.), сельскохозяйственными животными (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и т. п.) и лабораторными животными (например, крысы, мыши, морские свинки и т. п.).

Точное количество соединения, вводимого для обеспечения “эффективного количества” субъекту, будет зависеть от способа введения, типа и тяжести заболевания или состояния, а также от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, вес тела и толерантность к лекарственным средствам. Специалист в данной области техники сможет определить подходящие дозы в зависимости от этих и других факторов. При введении в комбинации с другими терапевтическими средствами, например, при введении в комбинации с противораковым средством, “эффективное количество” любого(-ых) дополнительного(-ых) терапевтического(-их) средства(средств) будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозы одобренных терапевтических средств известны и могут быть скорректированы специалистом в данной области техники в соответствии с состоянием субъекта, типом состояния(-й), подвергаемого(-ых) лечению, и количеством используемого соединения по настоящему изобретению, опираясь, например, на дозы, указанные в литературе и рекомендованные в *Настольном справочнике врача (Physician's Desk Reference)* (57-е изд., 2003 г.).

Термин “эффективное количество” означает количество, которое при введении субъекту приводит к благоприятным или необходимым результатам, включая клинические результаты, например, ингибирует, подавляет или уменьшает симптомы состояния, подвергаемого лечению, у субъекта по сравнению с контролем. Например, терапевтически эффективное количество можно предоставлять в виде стандартной лекарственной формы (например, от 0,1 мг до приблизительно 50 г в день, в качестве альтернативы, от 1 мг до приблизительно 5 г в день и, в другом альтернативном варианте, от 10 мг до 1 г в день).

Конкретный способ введения и режим дозирования будут выбраны лечащим врачом с учетом особенностей случая (например, субъекта, заболевания, присутствующего болезненного состояния, конкретного лечения и того, является ли лечение профилактическим). Лечение может предусматривать ежедневные, или многократные ежедневные, или вводимые реже чем ежедневно (например, еженедельные или ежемесячные и т. д.) дозы в течение периода от нескольких дней до месяцев или даже лет. Однако специалист в данной области техники сразу же распознает подходящие и/или эквивалентные дозы, рассматривая дозы одобренных композиций для лечения связанного с митохондриями заболевания, используя раскрытые соединения в качестве ориентира.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению составлена таким образом, чтобы быть совместимой с ее предполагаемым путем введения. В одном варианте осуществления композиция составлена в соответствии с рутинными процедурами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного,

подкожного, внутримышечного, перорального, интраназального или местного введения людям. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения.

“Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество” и “фармацевтически приемлемый носитель” относятся к веществу, которое способствует составлению и/или введению активного средства субъекту и/или его абсорбции организмом субъекта и может быть включено в композиции по настоящему изобретению, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на субъекта. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают воду, NaCl, физиологические солевые растворы, лактированный раствор Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, разновидности желатина, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красители и т. п. Такие препараты можно стерилизовать и, при необходимости, смешивать со вспомогательными средствами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферы, красящие и/или ароматические вещества и т. п., которые не реагируют отрицательным образом с соединениями, представленными в данном документе, или не препятствуют их активности. Специалисту в данной области техники будет понятно, что другие фармацевтические вспомогательные вещества являются подходящими для применения с раскрытыми соединениями.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

Сокращения

Ac ацетил

ACN ацетонитрил

водн. водный раствор

Woc трет-бутилоксикарбонил

Woc-ангидрид ди-трет-бутилдикарбонат

Bn бензил

CuI йодид меди

DCM дихлорметан

DIPEA диизопропилэтиламин

DMF N,N-диметилформамид

DMSO диметилсульфоксид

dppf 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

EDC 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимид

Et этил

EtOAc этилацетат

FWHM полная ширина на половине максимума

ч. час

НАТУ 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пириди́ний-3-окси́да гексафторфосфа́т

НОВт 1-гидроксибензотриазол

HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография

K₂CO₃ карбонат калия

LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

М концентрация, выраженная в моль/л

Me метил

MeOH метанол

МЕК метилэтилкетон

MIBK метилизобутилкетон

MTBE метил-трет-бутиловый эфир

Na₂SO₄ сульфат натрия

NaOH гидроксид натрия

Ph фенил

препаративная HPLC препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография

Отн. инт. относительная интенсивность

к. т. комнатная температура

TFA трифторуксусная кислота

THF тетрагидрофуран

TLC тонкослойная хроматография

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (ppm) пика в ¹H ЯМР в DMSO-d₆

s синглет (спектр)

d дублет (спектр)

t триплет (спектр) q квартет (спектр)

dd дублет дублетов (спектр)

br широкий пик (спектр)

m мультиплет (спектр).

мг миллиграмм

мМ миллимолярный

нМ наномолярный

°2Th угол 2θ или угол между прошедшим лучом и отраженным лучом

Общая информация

Условия анализа LCMS

Название оборудования Agilent Technologies 1290 infinity 11.

Способ А. Способ: А - 0,1% TFA в H₂O, В - 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин.; колонка: XBridge C8 (50 × 4,6 мм, 3,5 мкм).

Способ В. Способ: А - 10 мМ NH₄HCO₃ в H₂O, В - ACN; скорость потока: 1,0

мл/мин.; колонка: XBridge C8 ($50 \times 4,6$ мм, 3,5 мкм).

Способ С. Способ: А - 0,1% HCOOH в H₂O, В - 0,1% FA в ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин.; колонка: ZORBAX XDB C-18 ($50 \times 4,6$ мм, 3,5 мкм).

Способ D. Способ: А-10 mM ацетата аммония в H₂O, В - ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин.; колонка: XBridge C8 ($50 \times 4,6$ мм, 3,5 мкм).

Условия анализа HPLC

Название оборудования Agilent 1260 Infinity II.

Способ А. Способ: А - 0,1% TFA в H₂O, В - 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин.; колонка: XBridge C8 ($50 \times 4,6$ мм, 3,5 мкм).

Способ В. Способ: А - 10 mM NH₄HCO₃ в H₂O, В - ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин.; колонка: XBridge C8 ($50 \times 4,6$ мм, 3,5 мкм).

Условия очистки с помощью препаративной HPLC

Способ А. А - 0,1% TFA в H₂O, В - MeOH или ACN; колонка: Sunfire C8 (19×250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30×250 мм, 10 мкм).

Способ В. А - 10 mM NH₄HCO₃ в H₂O, В - MeOH или ACN, колонка: Sunfire C8 (19×250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30×250 мм, 10 мкм).

Способ С. А - 0,1% муравьиной кислоты в H₂O, В - MeOH или ACN, колонка: Sunfire C8 (19×250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30×250 мм, 10 мкм).

Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD)

Данные рентгеновской порошковой дифракции собирали при условиях окружающей среды на дифрактометре Bruker D2 PHASER с помощью источника рентгеновского излучения малой мощности, составляющей 300 Вт. Порошковые дифрактограммы собирали на держателе для образца с нулевым фоном при 0,15 с/шаг с общим шагом 1837, два-тета при 0,02° на шаг при 30 кВ и 10 мА. Использовали рентгеновскую трубку Cu (K α) с соотношением интенсивностей K α 2/K α 1 0,50 (1,54439 Å/1,5406 Å).

Термогравиметрический анализ (TGA)

Данные термогравиметрического анализа собирали с помощью TGA серии TA Discovery. Нагревали несколько миллиграммов материала от комнатной температуры до 300°C при скорости нагревания, составляющей 10°C в минуту, в защитной атмосфере азота.

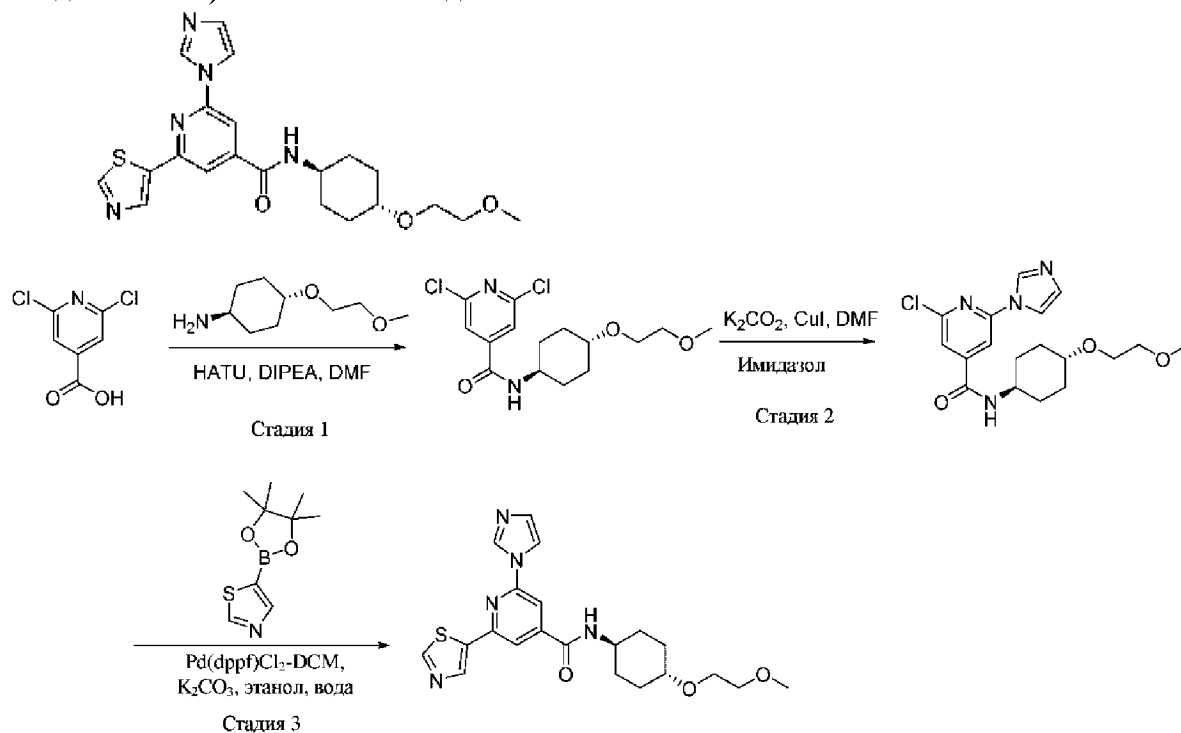
Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили с помощью DSC серии TA Discovery с применением примерно нескольких миллиграммов материала в алюминиевом тигле Tzero, закрытом герметичной крышкой Tzero. Образцы анализировали с применением скорости нагревания, составляющей 10°C в минуту, в потоке азота при 25 мл в минуту.

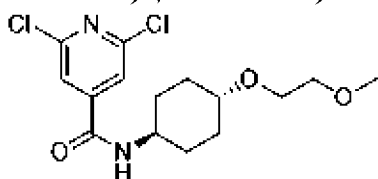
7.2.4 Микроскопия в поляризованном свете (PLM)

Микрофотографии делали с применением оптического поляризационного микроскопа Olympus BX53M при комнатной температуре.

Пр. 1. N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(тиазол-5-ил)-6-(1*H*-имидазол-1-ил)изоникотинамид

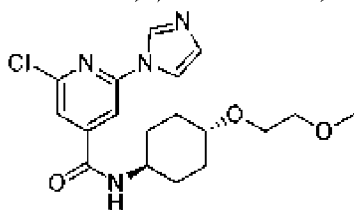


Стадия 1. 2,6-Дихлор-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамид



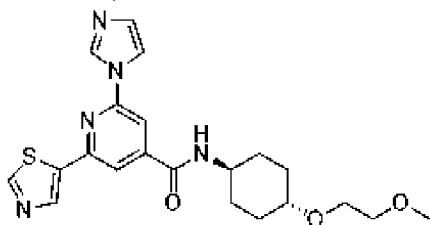
В перемешиваемый раствор 2,6-дихлоризоникотиновой кислоты (0,5 г, 2,61 ммоль) в DMF (5 мл) при к. т. добавляли HATU (1,69 г, 4,45 ммоль) и DIPEA (1,07 мл, 7,85 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин. при к. т. добавляли (1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (589 мг, 3,40 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и полученное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 44% (400 мг, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,66 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 4H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,37-1,21 (m, 4H). **LCMS:** (способ А) 347,1 [M+H], Rt. 2,34 мин.

Стадия 2. 2-Хлор-6-(1*H*-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамид



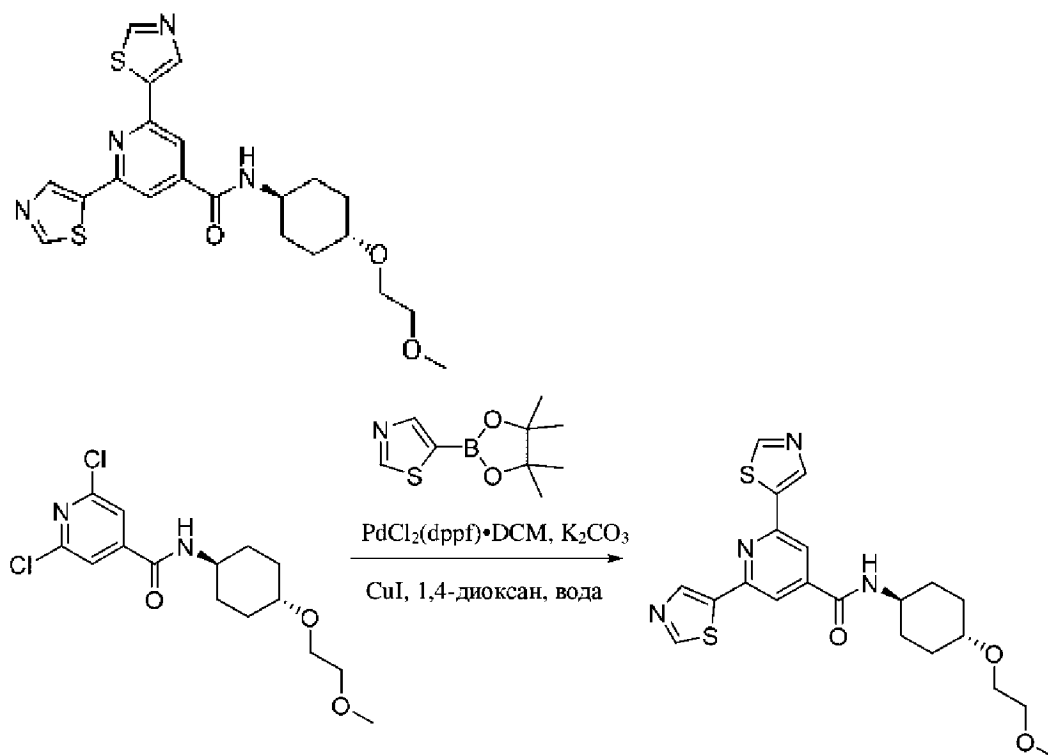
Нагревали перемешиваемую суспензию 2,6-дихлор-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (320 мг, 0,92 ммоль), имидазола (63 мг, 0,92 ммоль), CuI (17,5 мг, 0,09 ммоль) и K₂CO₃ (383 мг, 2,77 ммоль) в DMF (5 мл) до 125°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на Biotage Iaolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 10 до 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 29% (0,1 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 4H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,39-1,23 (m, 4H). **LCMS:** (способ C) 379,1 [M+H], Rt. 1,25 мин.

Стадия 3. N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(тиазол-5-ил)-6-(1H-имидазол-1-ил)изоникотинамид



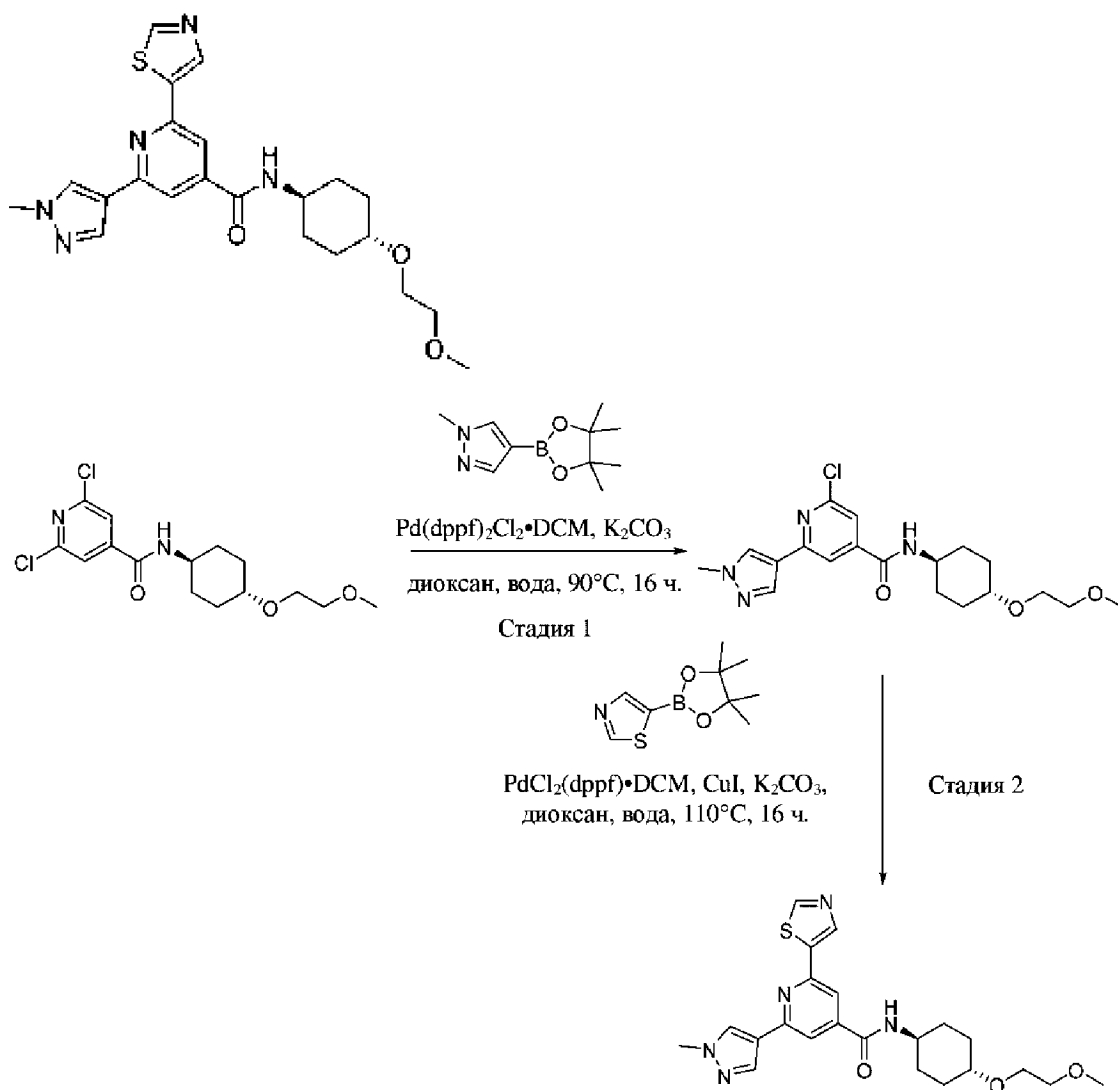
В перемешиваемый раствор 2-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (0,1 г, 0,26 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол (73 мг, 0,34 ммоль) и K₂CO₃ (0,11 г, 0,79 ммоль) при к. т. и смесь продували газообразным азотом в течение 5 мин. при к. т. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂•DCM (9 мг, 0,01 ммоль) и CuI (5 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на Biotage Isolera с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 47% (53 мг, бледно-желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 8,60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,46-1,23 (m, 4H). **LCMS:** (способ A) 428,2 [M+H], Rt. 1,64 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,34 мин.

Пр. 2. N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2,6-ди(тиазол-5-ил)изоникотинамид

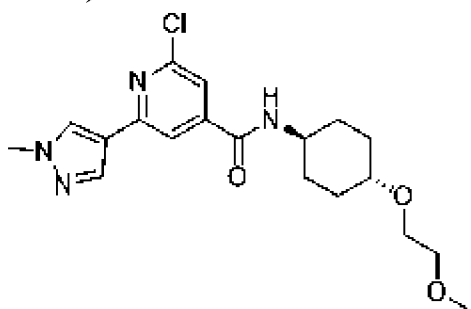


Деоксигенировали раствор 2,6-дихлор-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (351 мг, 1,01 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (533 мг, 2,52 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и воды (0,5 мл) путем продувания газообразным азотом в течение периода, составляющего 5 мин. Последовательно добавляли K_2CO_3 (558 мг, 4,04 ммоль), CuI (19,23 мг, 0,10 ммоль) с последующим добавлением $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (82,4 мг, 0,10 ммоль) и полученную смесь нагревали при $115^\circ C$ в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% раствором MeOH в DCM (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Затем полученный неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (способ А) и собранные фракции концентрировали при пониженном давлении, полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (10 мл), промывали 10% раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и водой (2×50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 59% (264,64 мг, грязно-белое твердое вещество); **1H ЯМР** (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 9,22 (d, $J=0,4$ Гц, 2H), 8,72 (d, $J=0,8$ Гц, 2H), 8,60 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,22 (s, 2H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,43-3,20 (m, 4H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H); **LCMS:** (способ С) 445,0 $[M+H]$, Rt. 1,77 мин.; **HPLC:** (способ А) Rt. 3,48 мин.

Пр. 3. N-((1R,4R)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(тиазол-5-ил)изоникотинамид



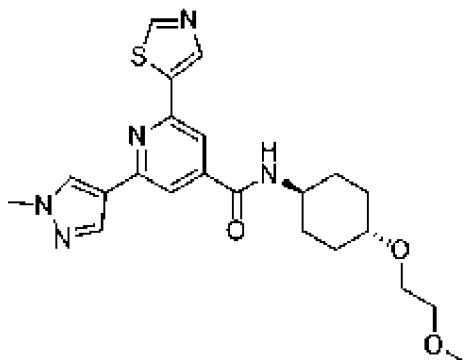
Стадия 1. 2-Хлор-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоникотинамид



Деоксигенировали раствор 2,6-дихлор-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (989 мг, 2,84 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (414 мг, 1,99 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл) путем продувания газообразным азотом в течение 5 мин. Последовательно добавляли K_2CO_3 (786 мг, 5,69 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (232 мг, 0,28 ммоль) и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% раствором MeOH в DCM (100 мл). Фильтрат промывали водой (2 × 50 мл), высушивали над безводным

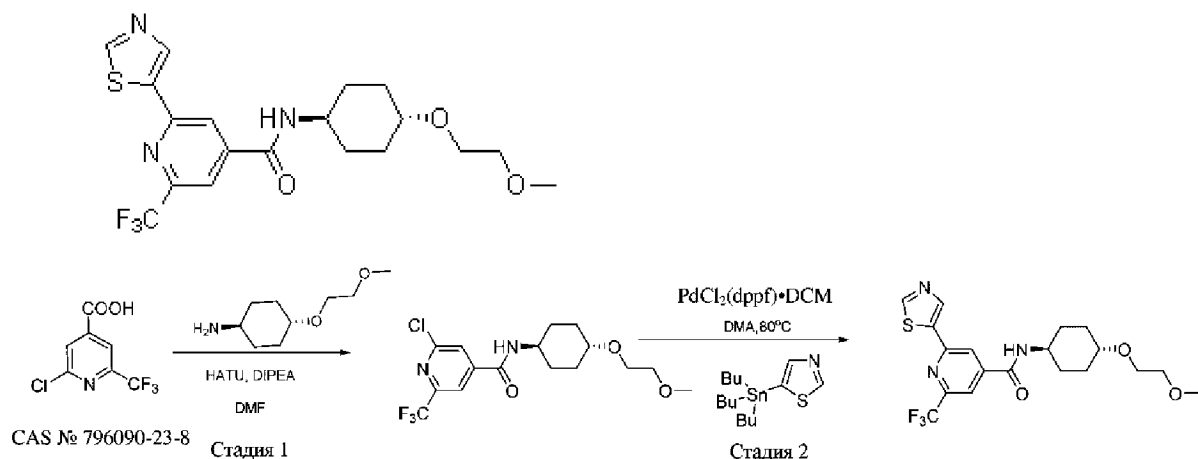
Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем полученный неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой на Grace (силикагель 100-200 меш, элюент: от 2% до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 54,5% (610 мг, коричневое камедообразное твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, J=0,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 4H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 2H), **LCMS:** (способ C) 393,2 [M+H], Rt. 1,73 мин.

Стадия 2. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(тиазол-5-ил)изоникотинамид

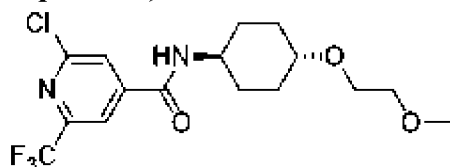


Деоксигенировали раствор 2-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)изоникотинамида (513 мг, 1,30 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (413 мг, 1,95 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) путем продувания газообразным азотом в течение 5 мин. Затем добавляли K₂CO₃ (448 мг, 3,25 ммоль), CuI (24,7 мг, 0,13 ммоль) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl₂•DCM (106 мг, 0,13 ммоль) и нагревали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, промывали 10% раствором MeOH в DCM (100 мл). Фильтрат промывали водой (2 × 50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на Grace (способ A). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении и полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (50 мл), промывали 10% раствором NaHCO₃ (20 мл) и водой (2 × 50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и высушивали путем лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 83,9% (484 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,19 (s, 1H), 8,67 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (d, J=0,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,33-2,53 (m, 4H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H); **LCMS:** (способ C) 442,2 [M+H], Rt. 1,70 мин.; **HPLC:** (способ A) Rt. 3,27 мин.

Пр. 4. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(тиазол-5-ил)-6-(трифторметил)изоникотинамид

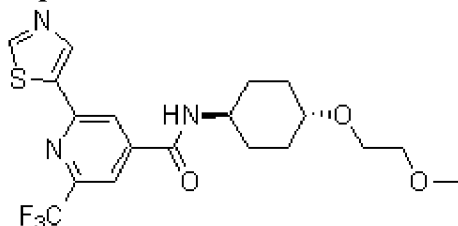


Стадия 1. 2-Хлор-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)-6-(трифторметил)изоникотинамид



В перемешиваемый раствор 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (200 мг, 0,888 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (506,6 мг, 1,33 ммоль) и DIPEA (0,46 мл, 2,66 ммоль) при к. т. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексан-1-амин (230,1 мг, 1,33 ммоль) в DMF (0,5 мл) при той же температуре. Дополнительно перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC. Реакционную смесь гасили водой (25 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью DCM (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 10 до 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 32% (109 мг, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,79 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 3,76-3,75 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,18 (s, 4H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,87-1,22 (m, 4H). **LCMS:** (способ C) 379,0 (M-H), Rt. 2,278 мин.

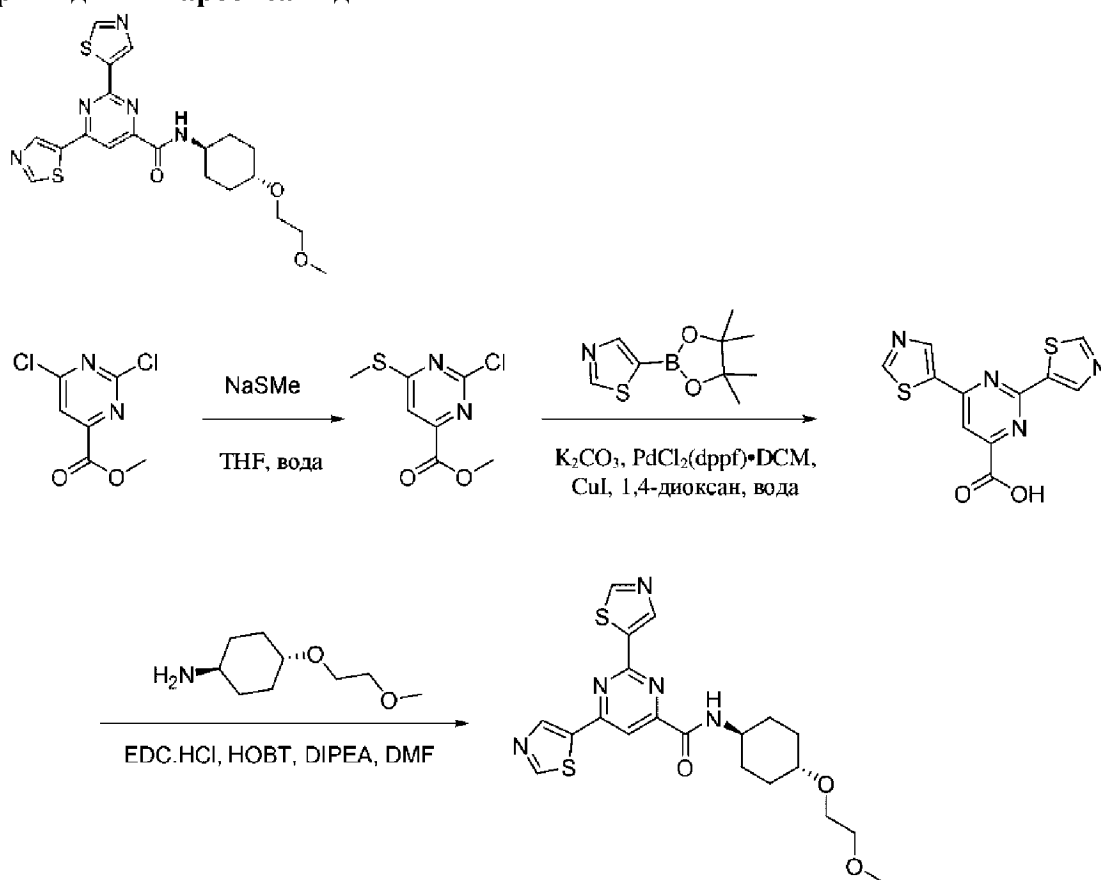
Стадия 2. N-((1R,4R)-4-(2-Метоксиэтокс)циклогексил)-2-(тиазол-5-ил)-6-(трифторметил)изоникотинамид



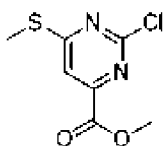
Добавляли смесь 2-хлор-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)-6-(трифторметил)изоникотинамида (100 мг, 0,263 ммоль), 5-(трибутилстаннил)тиазола

(147,63 мг, 0,394 ммоль) в DMA (3 мл), Pd(dppf)Cl₂•DCM (21,47 мг, 0,0263 ммоль) при к. т. после продувания газообразным азотом в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью DCM (3 × 15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученные фракции концентрировали с получением водной фазы, добавляли DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO₃. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 44% (50,1 мг, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,28 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H). LCMS: (способ С) 430,2 [M+H], Rt. 1,632 мин., HPLC: (способ А) Rt. 4,118 мин.

Пр. 5. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2,6-ди(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид

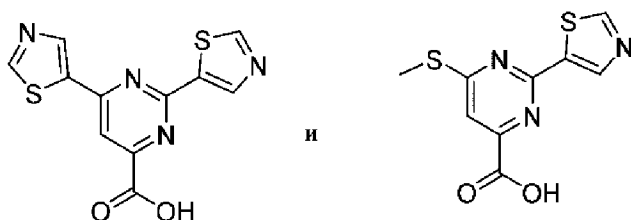


Стадия 1. Метил-2-хлор-6-(метилтио)пиримидин-4-карбоксилат



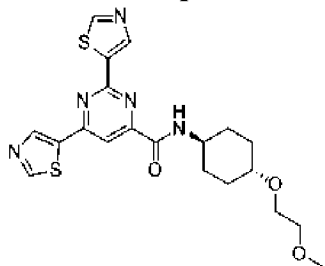
В перемешиваемый раствор метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата (2,0 г, 96,62 ммоль) в THF (25 мл), добавляли водн. NaSMe (676 мг, 96,62 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и полученную суспензию экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 66% (1,4 г, желтое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,95 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). LCMS: (способ C) 218,8 [M+H], Rt. 2,00 мин.

Стадия 2. 2,6-Ди(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота и 6-(метилтио)-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-2-хлор-6-(метилтио)пиримидин-4-карбоксилата (0,50 г, 2,30 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (2 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол (729 мг, 3,45 ммоль) и карбонат калия (0,95 г, 6,90 ммоль) при к. т. и газообразный азот продували через реакционную смесь в течение 5 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂•DCM (188 мг, 0,23 ммоль) и CuI (43 мг, 0,23 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь разбавляли 5% раствором метанола в DCM и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением смеси указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход неочищенного продукта:** 0,56 г, черное твердое вещество). LCMS: (способ C) 290,8 [M+H], Rt. 1,28 мин., 253,9 [M+H], Rt. 1,44 мин.

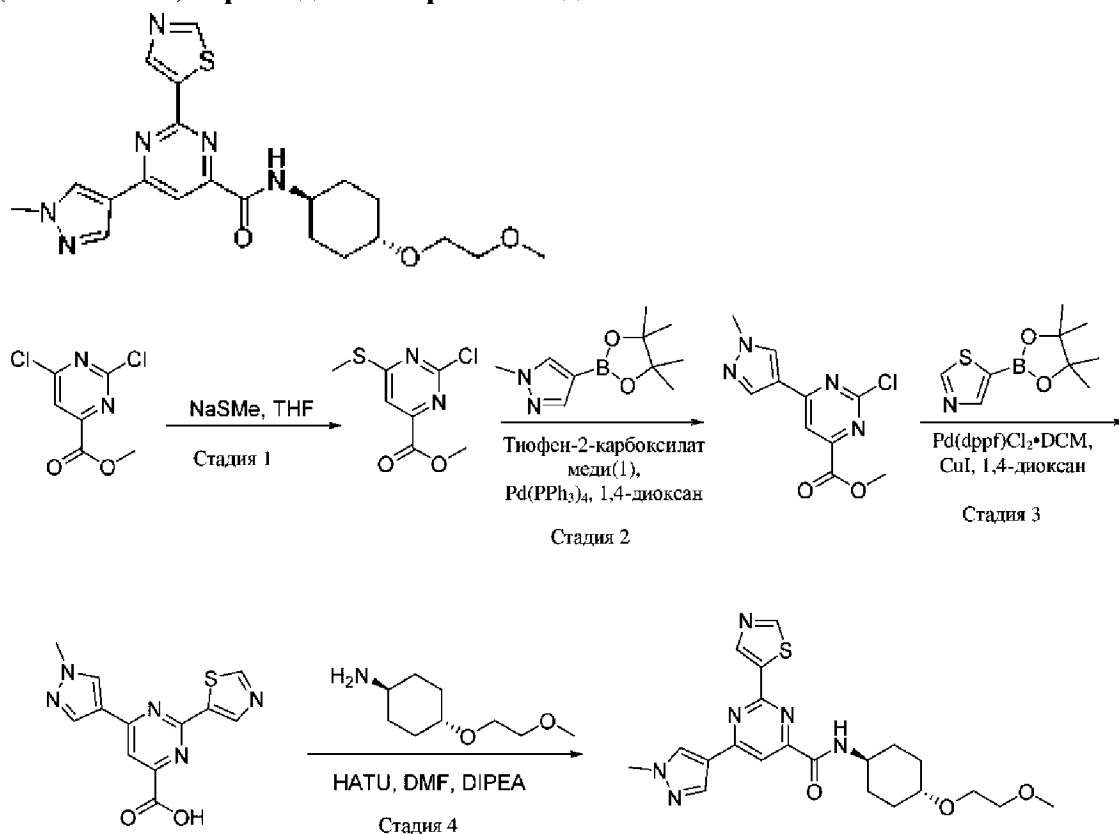
Стадия 3. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2,6-ди(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид



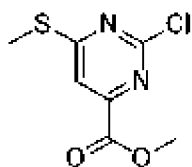
В перемешиваемый раствор вышеуказанной неочищенной смеси, содержащей 2,6-

ди(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоновую кислоту и 6-(метилтио)-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоновую кислоту (540 мг, 0,96 ммоль) в DMF (12 мл) при к. т., добавляли EDC•HCl (612 мг, 3,20 ммоль), HOBt (432 мг, 3,20 ммоль), DIPEA (0,87 мл, 6,40 ммоль) и (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (553 мг, 3,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC. После завершения реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученную фракцию, полученную из препаративной HPLC, делали слегка основной с применением водн. NaHCO₃ и концентрировали с удалением ацетонитрила при пониженном давлении. Остаточный водный слой экстрагировали 5% раствором метанола в DCM (2 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Наконец, остаток лиофилизировали из смеси вода-ацетонитрил с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** (21 мг, серое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,37-9,33 (m, 2H), 9,11-9,10 (m, 1H), 8,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 446,1 [M+H], Rt. 1,97 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 3,76 мин.

Пр. 6. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид

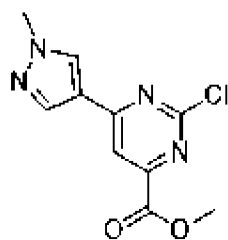


Стадия 1. Метил-2-хлор-6-(метилтио)пиримидин-4-карбоксилат



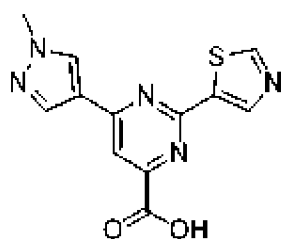
В перемешиваемый раствор метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата (2 г, 9,66 ммоль) в THF (25 мл), добавляли водн. NaSMe (676 мг, 9,66 ммоль) при к. т. и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC, гасили водой (100 мл). Полученную суспензию экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (30 мл), солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 66% (1,4 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,95 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). **LCMS:** (способ C) 218,8 (M+H), Rt. 1,99 мин.

Стадия 2. Метил-2-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-карбоксилат



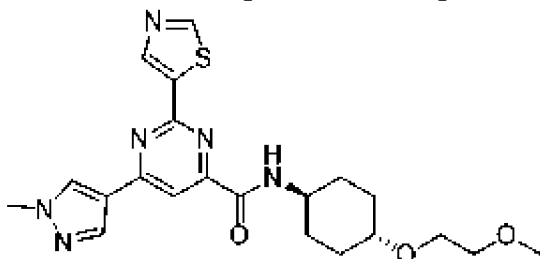
Продували перемешиваемый раствор метил-6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-карбоксилата (3 г, 13,76 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) газообразным N₂ в течение 10 мин., после чего добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (5,72 г, 27,52 ммоль), тиофен-2-карбоксилат меди(1) (5,24 г, 27,52 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,56 г, 1,37 ммоль) при к. т. Затем реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 ч. Реакционную массу разбавляли 5% раствором метанола в DCM (150 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 5% метанола в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 35% (1,2 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,73 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). **LCMS:** (способ A) 253,2 (M+H), Rt. 1,53 мин.

Стадия 3. 6-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота



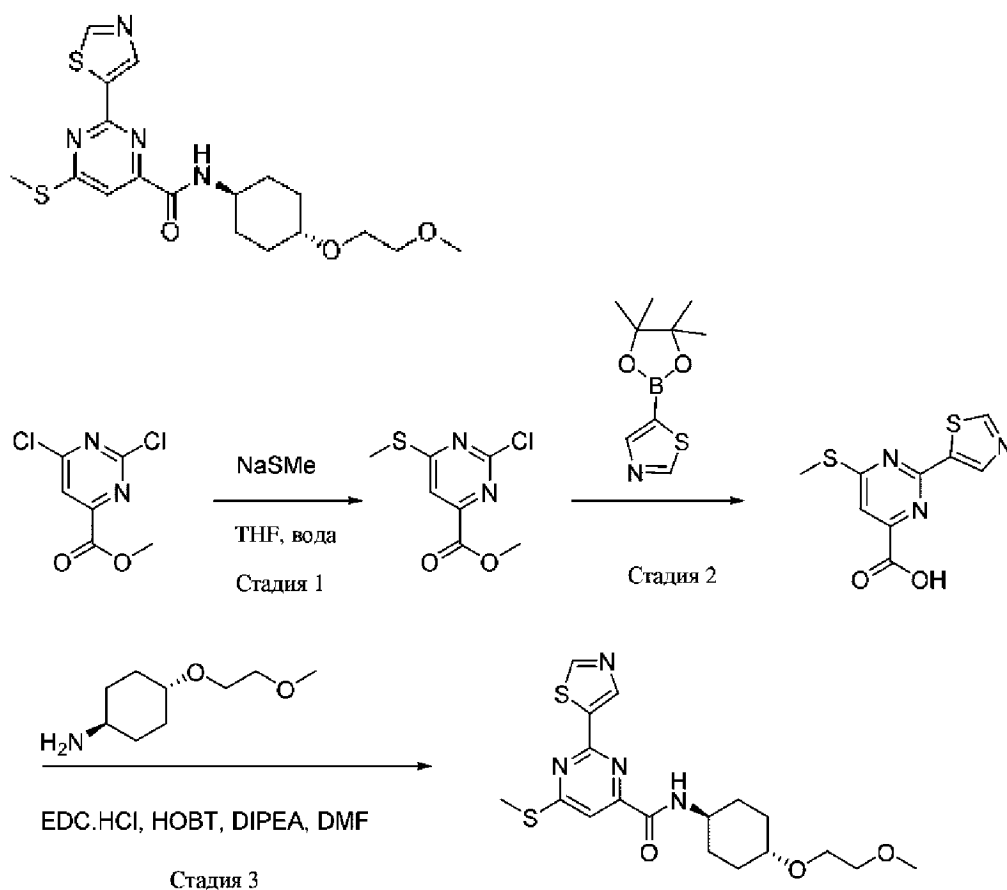
В перемешиваемый раствор метил-2-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-карбоксилата (1,0 г, 3,95 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол (1,08 г, 5,14 ммоль), CuI (75 мг, 0,39 ммоль) и карбонат калия (1,63 г, 11,87 ммоль) при к. т. и газообразный азот продували через реакционную смесь в течение 5 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂•DCM (161 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, перемешивали при 50°C в течение 10 мин. и фильтровали. Фильтрат подкисляли с применением водн. HCl (1,5 М) и полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 23% (0,28 г, коричневое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,0 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 3,91 (s, 3H). **LCMS:** (способ C) 288,0 (M+H), Rt. 1,29 мин.

Стадия 4. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоксамида

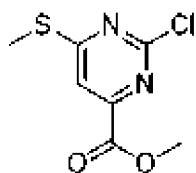


В перемешиваемый раствор 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (150 мг, 0,52 ммоль) в DMF (2,5 мл), добавляли EDC•HCl (150 мг, 0,78 ммоль), HOBT (106 мг, 0,78 ммоль) и DIPEA (202 мг, 1,56 ммоль) и (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (118 мг, 0,68 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл) высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш, элюент: от 0 до 5% метанола в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 32% (73 мг, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,30 (d, J=0,4 Гц, 1H), 9,08 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,6 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,3 (d, J=0,4 Гц, 1H), 8,0 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 4H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 443,2 (M+H), Rt. 1,83 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 3,45 мин.

Пр. 7. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-6-(метилтио)-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоксамида

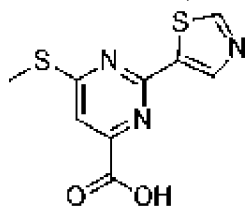


Стадия 1. Метил-2-хлор-6-(метилтио)пиримидин-4-карбоксилат



В перемешиваемый раствор метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата (2 г, 96,62 ммоль) в THF (25 мл), добавляли водн. NaSMe (676 мг, 96,62 ммоль) при к. т. и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 66% (1,4 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,0 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,6 (s, 3H). **LCMS:** (способ C) 218,8 [M+H], Rt. 1,99 мин.

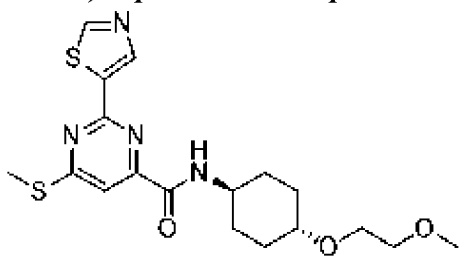
Стадия 2. 6-(Метилтио)-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-2-хлор-6-(метилтио)пиримидин-4-карбоксилата (0,50 г, 2,30 ммоль) в диоксане (12 мл) и воде (2 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

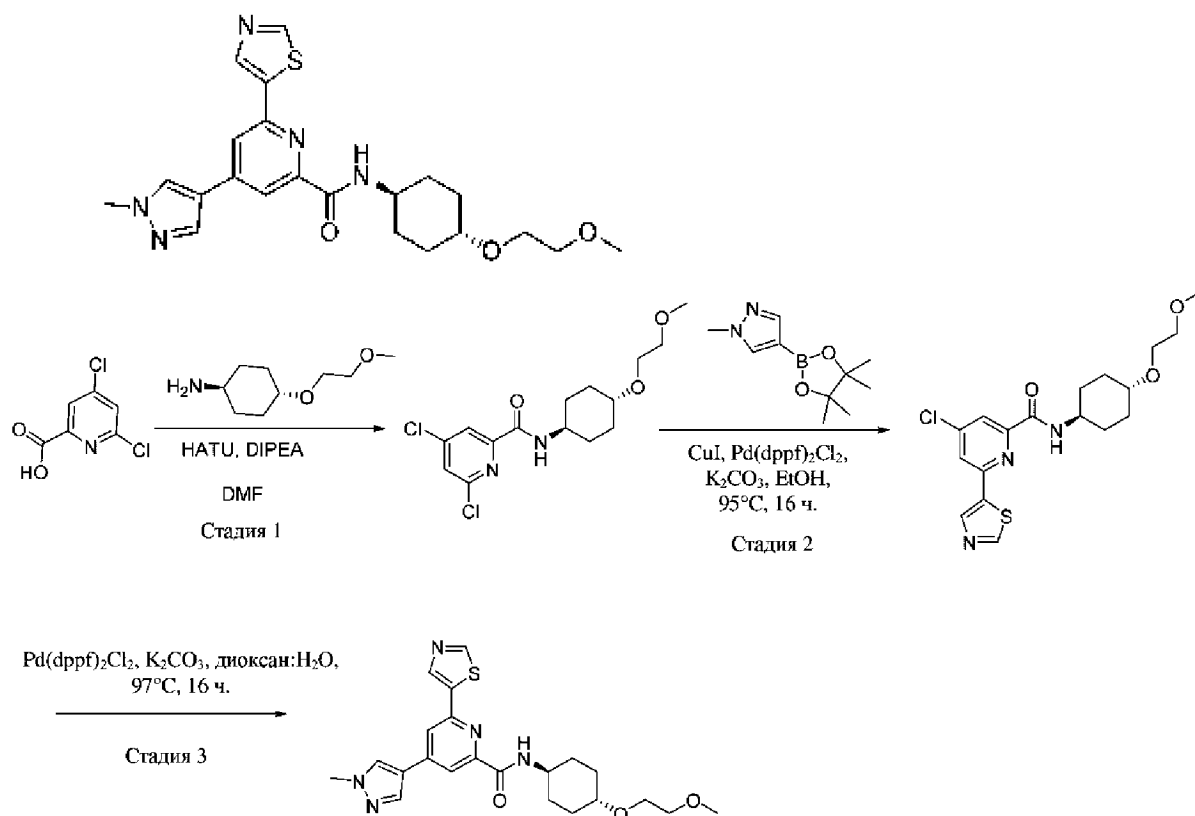
диоксаборолан-2-ил)тиазол (729 мг, 3,45 ммоль), CuI (43 мг, 0,23 ммоль) и K₂CO₃ (0,95 г, 6,90 ммоль) при к. т. и газообразный азот продували через реакционную смесь в течение 5 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂•DCM (188 мг, 0,23 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 5% раствором метанола в DCM и фильтровали через целит. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и полученный неочищенный материал применяли как таковой на дополнительной стадии. **Выход:** 96% (0,56 г, черное твердое вещество, неочищенное). **LCMS:** (способ C) 353,9 [M+H], Rt. 1,44 мин.

Стадия 3. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-6-(метилтио)-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид

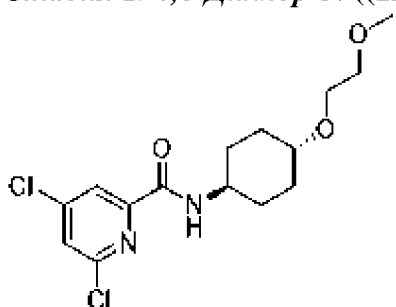


В перемешиваемый раствор неочищенной 6-(метилтио)-2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (540 мг, 0,75 ммоль) в DMF (12 мл), добавляли EDC•HCl (612 мг, 3,20 ммоль), HOBT (432 мг, 3,20 ммоль) и DIPEA (826 мг, 6,40 ммоль) с последующим добавлением (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (553 мг, 3,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ A). Фракцию, полученную из препаративной HPLC, делали слегка основной с применением водн. NaHCO₃ и ACN удаляли на ротационном испарителе при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали 5% раствором метанола в DCM (2 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 5% (35 мг, серое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,34 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,5 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,2 (s, 1H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 2H). **LCMS:** (способ A) 409,1 [M+H], Rt. 2,20 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 4,02 мин.

Пр. 8. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(тиазол-5-ил)пиколинамид



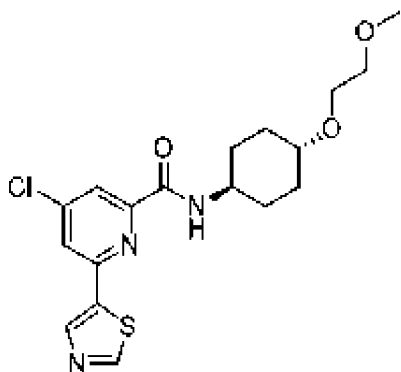
Стадия 1. 4,6-Дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 4,6-дихлорпиколиновой кислоты (3,0 г, 15,62 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIPEA (8,39 мл, 46,87 ммоль) и HATU (8,90 г, 23,43 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (3,24 г, 18,75 ммоль) в DMF (5,0 мл) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC. После завершения реакции смесь гасили водой (25 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 77% (4,2 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** 300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,23 (s, 4H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 347,0

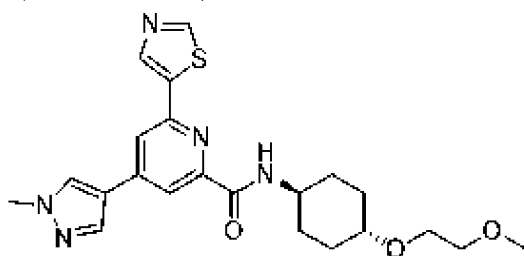
[M+H], Rt. 2,15 мин.

Стадия 2. 4-Хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(тиазол-5-ил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 4,6-дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (500 мг, 1,440 ммоль) в 9,0 мл этанола и воде (1,0 мл), который переносили в закрытую пробирку, добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол (364,9 мг, 1,729 ммоль), CuI (27,37 мг, 0,144 ммоль), карбонат калия (497,1 мг, 3,602 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (58,83 мг, 0,0724 ммоль) при к. т. и продували газообразный азот через реакционную смесь в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (20 мл). Растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 55,5% (290 мг, бледно-коричневое твердое вещество), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,37 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,25 (s, 4H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 396,1 [M+H], Rt. 1,912 мин.

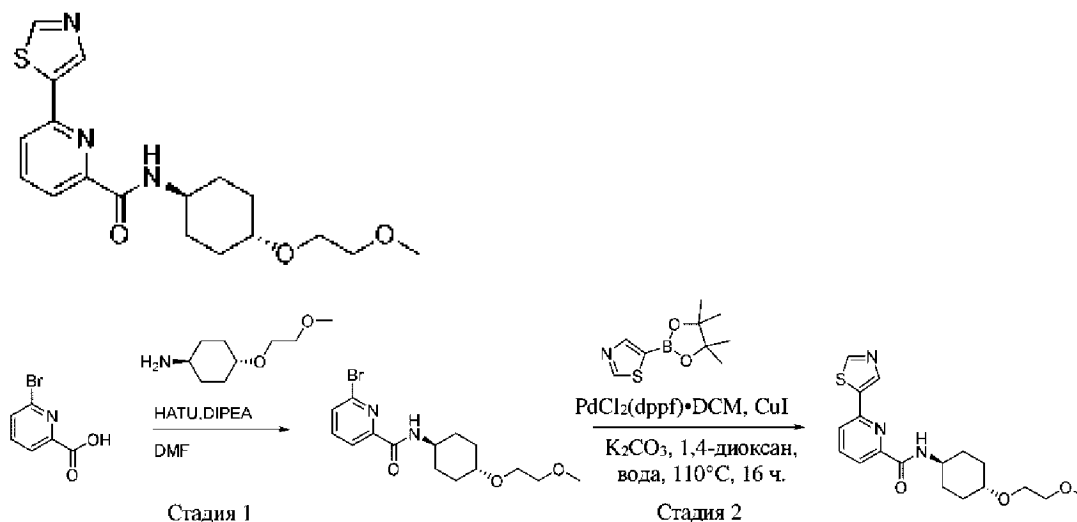
Стадия 3. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(тиазол-5-ил)пиколинамид



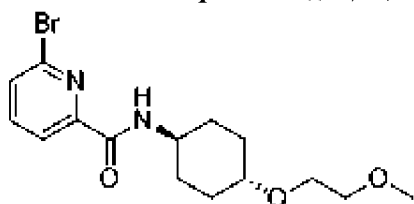
Продували перемешиваемую смесь 4-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(тиазол-5-ил) пиколинамида (280 мг, 0,705 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (176,9 мг, 0,850 ммоль), K₂CO₃ (244,5 мг, 1,772 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (72,36 мг, 0,0886 ммоль) в 4,5 мл диоксана и воде (0,5 мл), которую переносили в закрытую пробирку, с помощью N₂ в

течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 97°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (20 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученные фракции концентрировали, разбавляли с помощью DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 45% (141,7 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,22 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 441,9 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 2,02 мин., **HPLC:** (способ А) Rt. 3,54 мин.

Пр. 9. N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-6-(тиазол-5-ил)пиколинамид



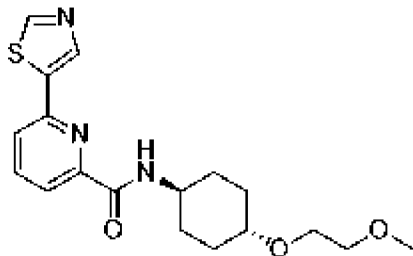
Стадия 1. 6-Бром-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 6-бромпиколиновой кислоты (415 мг, 2,05 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HATU (1,17 г, 4,46 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,94 мл, 5,12 ммоль) в атмосфере азота при 0°C, полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Через 15 мин. добавляли (1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (533 мг, 3,08 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Слой на основе этилацетата промывали водой (2 × 50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в

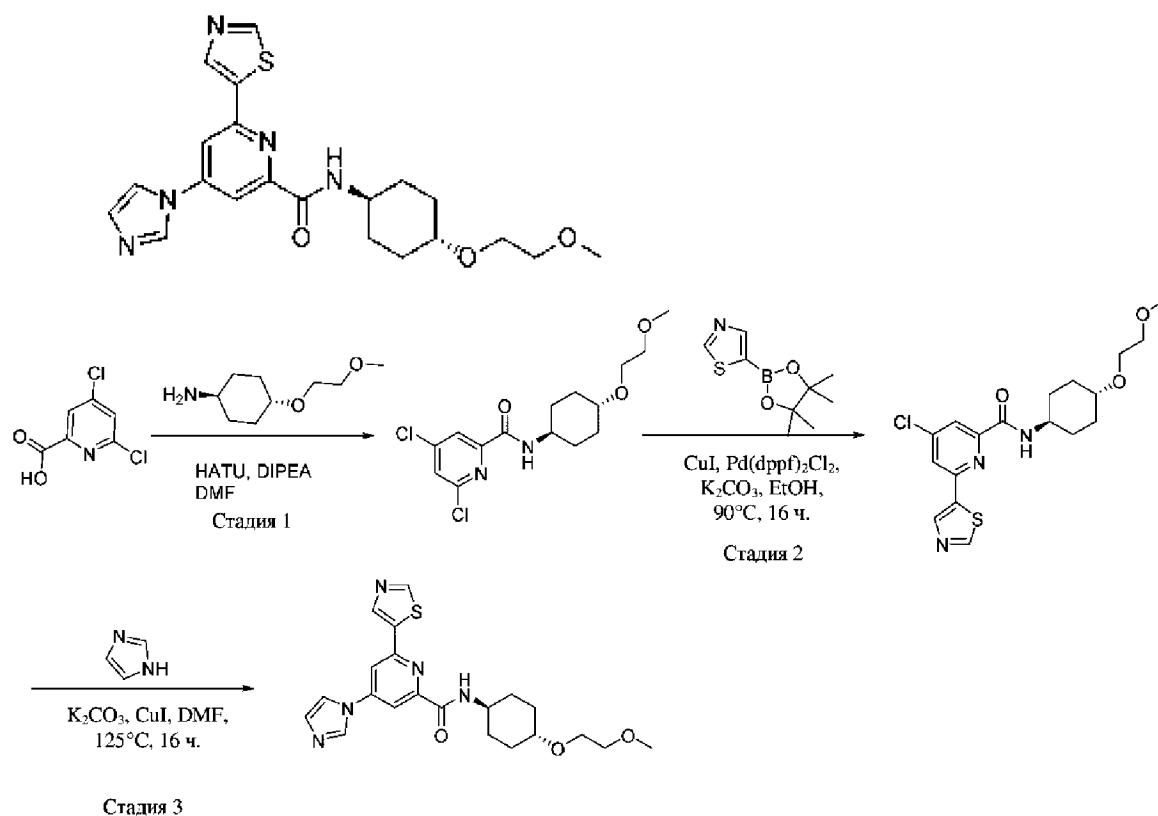
заголовке соединения. **Выход:** 69,9% (510 мг, коричневое камедообразное твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,32 (d, J=10,80 Гц, 1H), 8,1-8,00 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 4H), 2,20-1,86 (m, 4H), 1,39-1,22 (m, 4H), **LCMS:** (способ C) 360,0 [M+H], Rt. 1,94 мин.

Стадия 2. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-6-(тиазол-5-ил)пиколинамид

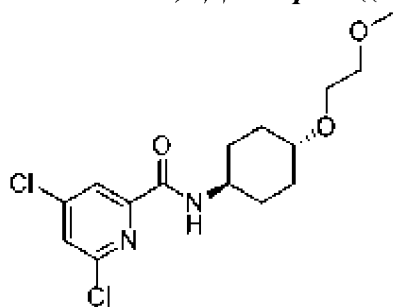


Деоксигенировали раствор 6-бром-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (210 мг, 0,58 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (186 мг, 0,88 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) путем продувания газообразным азотом в течение 10 мин. Затем добавляли K₂CO₃ (162 мг, 1,17 ммоль) с последующим добавлением CuI (11,1 мг, 0,058 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂•DCM (47,3 мг, 0,058 ммоль), полученную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% раствором MeOH в DCM (50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Затем полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на Grace (способ A), собранные фракции концентрировали при пониженном давлении, полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (50 мл), промывали 10% раствором NaOH (20 мл) с последующим промыванием водой (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали с применением лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 66,12% (140,5 мг, белое твердое вещество); **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,48-1,24 (m, 2H); **LCMS:** (способ D) 362,2 [M+H], Rt. 2,29 мин.; **HPLC:** (способ A) Rt. 3,26 мин.

Пр. 10. 4-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(тиазол-5-ил)пиколинамид



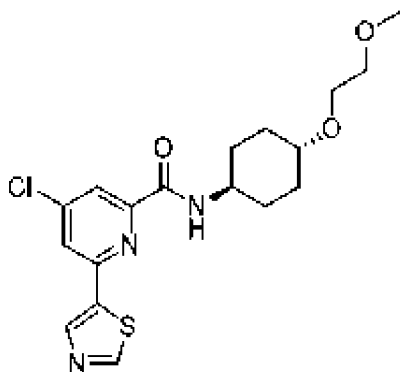
Стадия 1. 4,6-Дихлор-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 4,6-дихлорпиколиновой кислоты (1,5 г, 7,8 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли DIPEA (4,19 мл, 23,43 ммоль) и HATU (5,93 г, 15,62 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексан-1-амин (1,48 г, 8,59 ммоль) в DMF (2,5 мл) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC. После завершения реакции смесь гасили водой (25 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 49% (1,35 г, желтое твердое вещество). ¹H ЯМР 400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 2H).

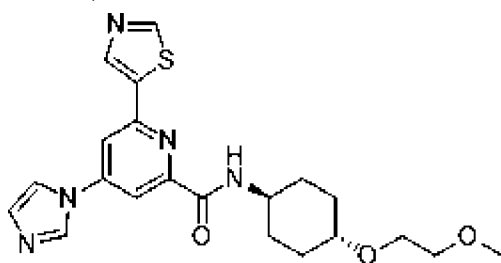
LCMS: (способ C) 347,1. [M+H], Rt. 2,27 мин.

Стадия 2. 4-Хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(тиазол-5-ил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 4,6-дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (200 мг, 0,576 ммоль) в 4,5 мл этанола и воде (0,5 мл), который переносили в закрытую пробирку, добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол (145,93 мг, 0,691 ммоль), CuI (10,95 мг, 0,0576 ммоль), карбонат калия (159,0 мг, 1,15 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (23,53 мг, 0,028 ммоль) при к. т. и газообразный азот продували через реакционную смесь в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (20 мл). Растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 35,2% (80 мг, бледно-коричневое твердое вещество), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,6 Гц, 2H), 3,93-3,79 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,25 (s, 4H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 2H). **LCMS:** (способ A) 395,8 [M+H], Rt. 2,584 мин.

Стадия 3. 4-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(тиазол-5-ил)пиколинамид



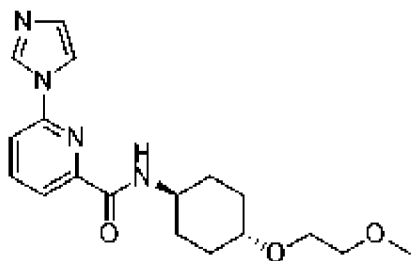
Продували смесь 4-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(тиазол-5-ил)пиколинамида (80 мг, 0,202 ммоль), имидазола (41,31 мг, 0,607 ммоль), йодида меди (3,8 мг, 0,0202 ммоль) и K₂CO₃ (83,84 мг, 0,607 ммоль) в DMF (2 мл), которую переносили в закрытую пробирку, с помощью N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения

реакции реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученную фракцию концентрировали, разбавляли с помощью DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения.

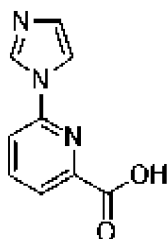
Выход: 19,7% (17,02 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,25 (s, 1H), 8,92 (d, $J=0,4$ Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,47 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 7,22 (s, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 2H).

LCMS: (способ C) 427,9 [M+H], Rt. 1,193 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,439 мин.

Пр. 11. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид

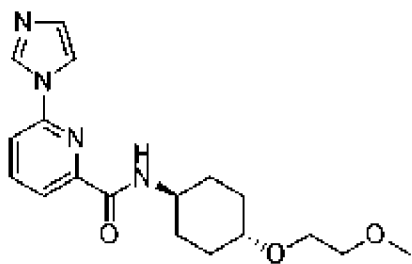


Стадия 1. 6-(1H-Имидазол-1-ил)пиколиновая кислота



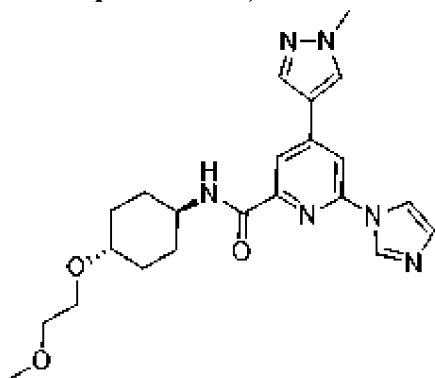
Деоксигенировали раствор метил-6-бромпиколината (502 мг, 2,32 ммоль) и 1H-имидазола (474 мг, 6,97 ммоль) в DMF (5 мл) путем продувания газообразным азотом в течение 5 мин. Через 5 мин. добавляли K_2CO_3 (801 мг, 5,80 ммоль) с последующим добавлением CuI (44,2 мг, 0,23 ммоль) и нагревали при 140°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (200 мл) и водой (50 мл). Водный слой подкисляли с применением 1,5 н. HCl , выпаривали в вакууме и промывали с помощью EtOAc (200 мл) и водой (50 мл). Водный слой подкисляли с применением 1,5 н. HCl , выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт использовали для дополнительных стадий без какой-либо очистки. **Выход:** 44,5% (210 мг, белое твердое вещество); **LCMS:** (способ B) 190,1 [M+H], Rt. 0,56 мин.

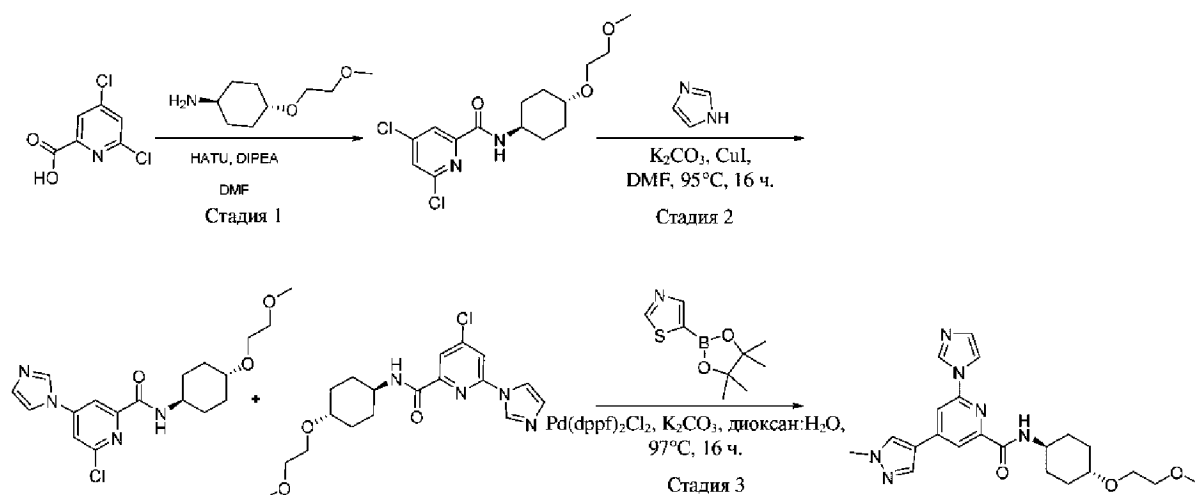
Стадия 2. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



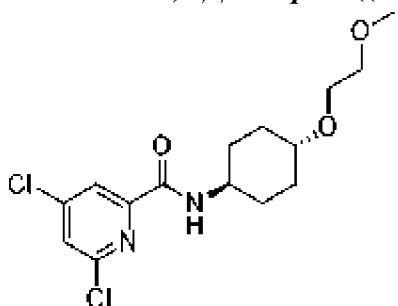
В перемешиваемый раствор 6-(1H-имидазол-1-ил)пиколиновой кислоты (102 мг, 0,53 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли HATU (307 мг, 0,80 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,37 мл, 2,02 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 5 мин. Последовательно добавляли (1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (146 мг, 0,80 ммоль), полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения в реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл) (избыток растворителя для масштаба 100 мг). Органический слой промывали водой (2 × 25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на Grace (способ В). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении, полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (50 мл) и промывали 10% водн. раствором NaHCO₃ (20 мл) с последующим промыванием водой (2 × 25 мл). (Наблюдали некоторое количество нерастворимых частиц, которые не растворялись в органическом слое. Они растворялись при избытке воды). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали путем лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 56,7% (105,39 мг, грязно-белое твердое вещество); **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,44-3,26 (m, 4H), 2,05-2,030 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H); **LCMS:** (способ С) 345,2 [M+H], Rt. 0,95 мин.; **HPLC:** (способ А) Rt. 2,01 мин.

Пр. 12. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид



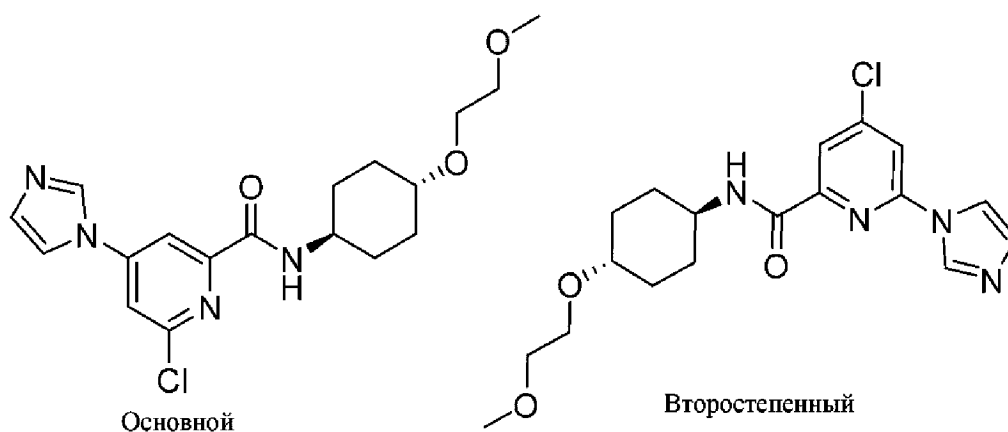


Стадия 1. 4,6-Дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



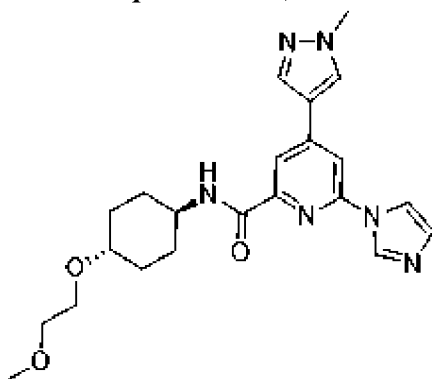
В перемешиваемый раствор 4,6-дихлорпиколиновой кислоты (1,5 г, 7,8 ммоль, CAS № 88912-25-8) в DMF (15 мл) добавляли DIPEA (4,19 мл, 23,43 ммоль) и HATU (5,93 г, 15,62 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (1,48 г, 8,59 ммоль) в DMF (2,5 мл) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC. После завершения реакции смесь гасили водой (25 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 49% (1,35 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** 400 МГц, DMSO-d₆: δ 8,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 347,1. [M+H], Rt. 2,27 мин.

Стадия 2. 6-Хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид и 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



Продували смесь 4,6-дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (700 мг, 2,017 ммоль), имидазола (123,4 мг, 1,81 ммоль), йодида меди (38,32 мг, 0,201 ммоль) и K_2CO_3 (417,5 мг, 3,025 ммоль) в DMF (15 мл), которую переносили в закрытую пробирку, с помощью N_2 в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM). **Выход 80%** (610,1 мг, камедообразное твердое вещество). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,71 (s, 1H), 8,45 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,23 (s, 4H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 379,2 [M+H], Rt. 1,13 мин., 379,2 [M+H], Rt. 1,02 мин.

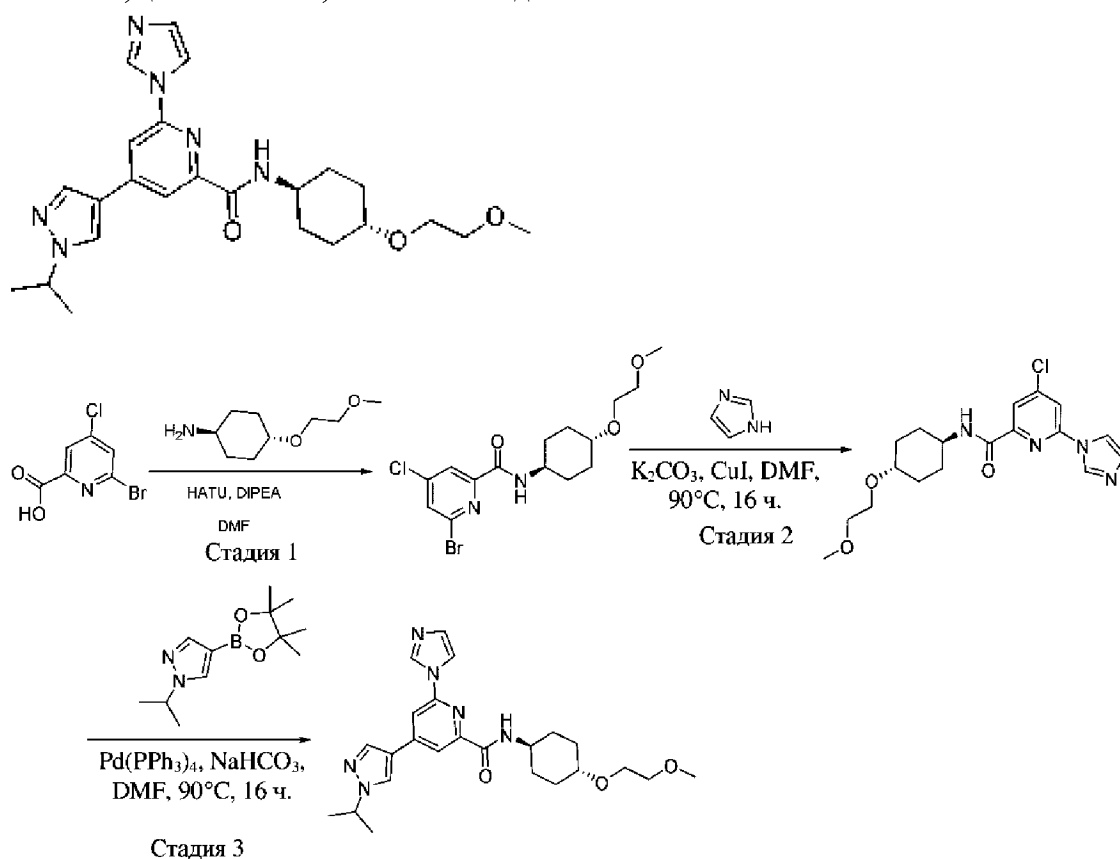
Стадия 3. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид



Продували смесь 6-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида и 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (280 мг, 0,740 ммоль, 55% основного и 26% второстепенного), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (184,88 мг, 0,888 ммоль), K_2CO_3 (255,5 мг, 1,851 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (30,24 мг, 0,0370 ммоль) в 4,5 мл диоксана и воде (0,5 мл), которую переносили в закрытую

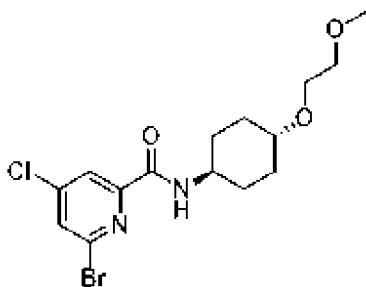
пробирку, с помощью N_2 в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 97°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (20 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения, которое дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученную фракцию второстепенного изомера концентрировали, разбавляли с помощью DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 8% (28,1 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,97 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,24 (s, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 425,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 1,54 мин., **HPLC:** (способ А) Rt. 2,48 мин.

Пр. 13. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-4-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



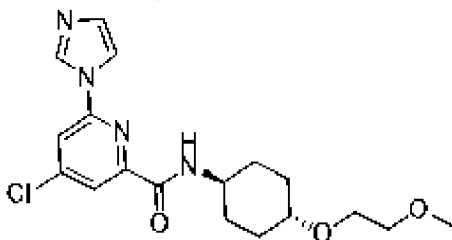
Стадия 1. 6-Бром-4-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид

6-Бром-4-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-



В перемешиваемый раствор 6-бром-4-хлорпиколиновой кислоты (3,0 г, 12,71 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIPEA (6,60 мл, 38,13 ммоль) и HATU (7,23 г, 19,06 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексан-1-амин (2,85 г, 16,52 ммоль) в DMF (2,5 мл) при той же температуре. Также реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь разбавляли водой (45 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 45 мл). Объединенный органический слой промывали водой (40 мл), солевым раствором (40 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 43% (2,1 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,44 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 391,0 [M+H], Rt. 2,20 мин.

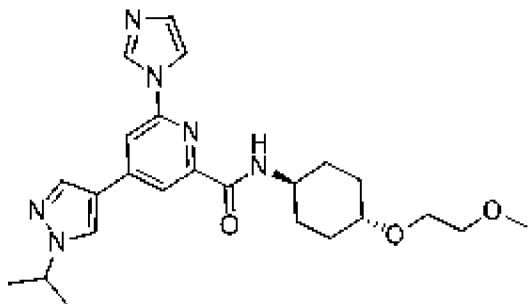
Стадия 2. 4-Хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)пиколинамид



Продуovali смесь 6-бром-4-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)пиколинамида (200 мг, 0,510 ммоль), имидазола (31,2 мг, 0,459 ммоль), K₂CO₃ (105,69 мг, 0,765 ммоль), йодида меди (9,7 мг, 0,0510 ммоль) в DMF (15 мл), которую переносили в закрытую пробирку, с помощью N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM). **Выход 65%** (125,1 мг, камедобразное твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,63

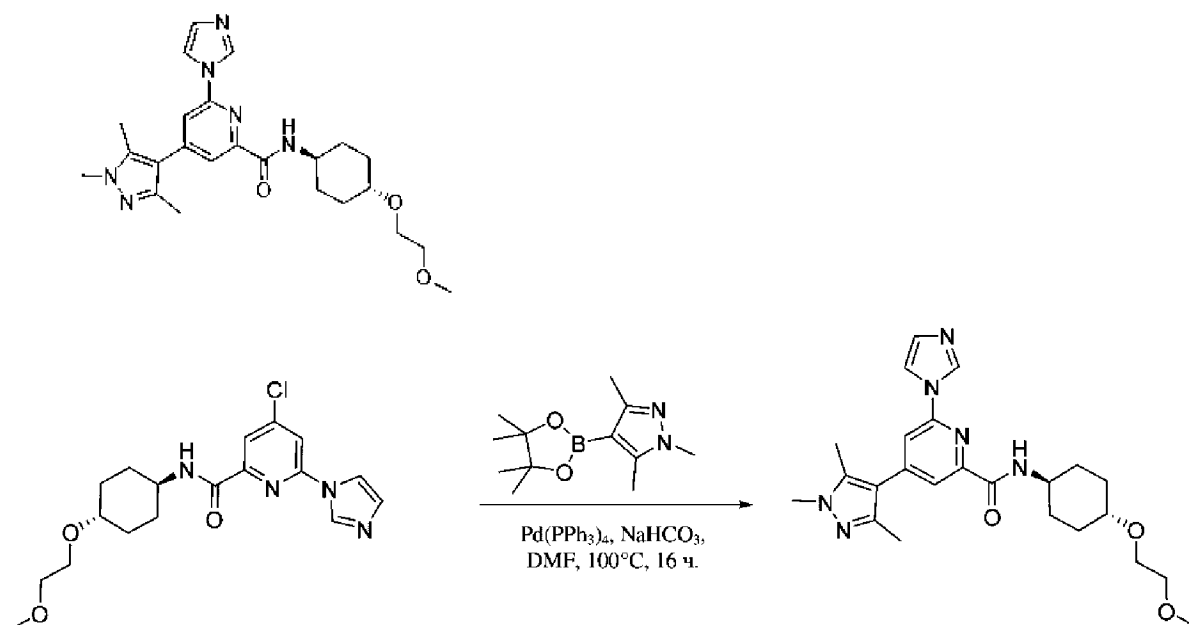
(d, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,26 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,44-3,43 (m, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H). LCMS: (способ C) 379,2 [M+H], Rt. 1,37 мин.

Стадия 3. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-4-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



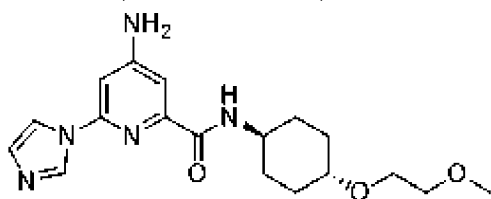
Продували смесь 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (120 мг, 0,3177 ммоль), 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (89,9 мг, 0,3809 ммоль), NaHCO₃ (80,01 мг, 0,9523 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (36,66 мг, 0,03177 ммоль) в 2,0 мл DMF и 0,1 мл воды, которую переносили в закрытую пробирку, газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (10 мл). Растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения, которое дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (способ TFA). Полученную фракцию концентрировали, разбавляли с помощью DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 28% (40 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,11 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,49 (d, J=6,4 Гц, 6H), 1,28-1,24 (m, 2H). LCMS: (способ C) 453,2 [M+H], Rt. 1,47 мин., **HPLC:** (способ A) Rt. 2,80 мин.

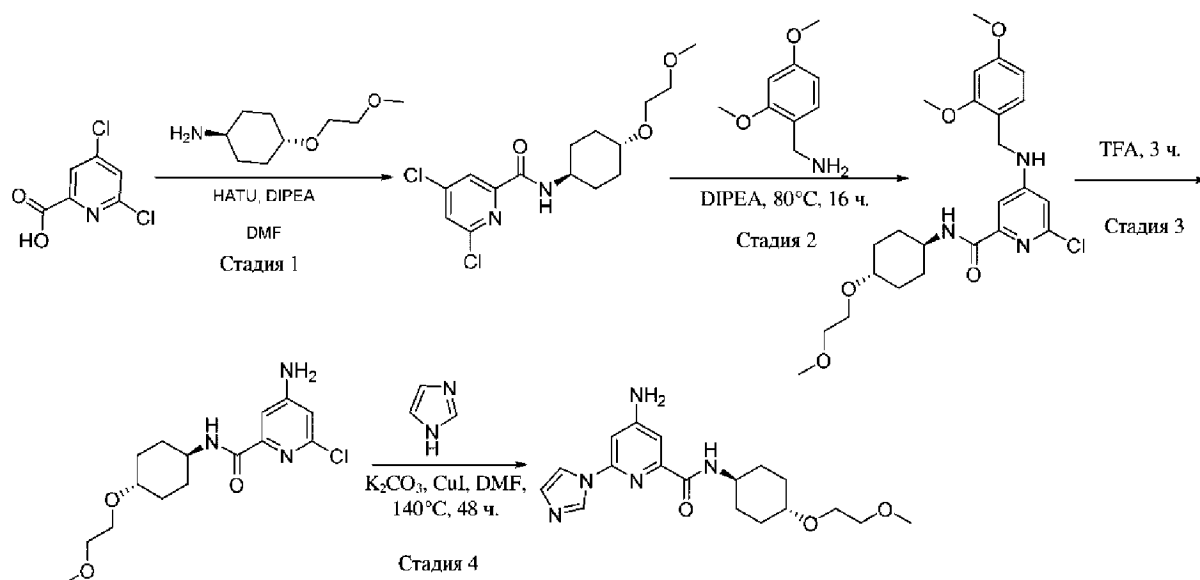
Пр. 14. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид



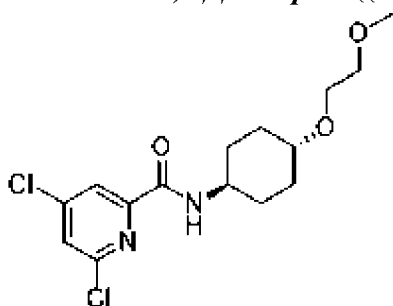
В перемешиваемую суспензию 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (90 мг, 0,24 ммоль) в DMF (3,0 мл) и воде (одна капля) при к. т. добавляли 1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (67 мг, 0,28 ммоль) и NaHCO_3 (59 мг, 0,71 ммоль) и смесь продували с помощью N_2 (газ) в течение 5 мин. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27,4 мг, 0,02 ммоль) при к. т. и реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученные фракции концентрировали в вакууме. К остатку добавляли DCM и нейтрализовали 10% водн. раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 46% (50,1 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,98 (s, 1H), 8,58 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,17-7,16 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 2H). **LCMS:** (способ С) 453,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 1,39 мин., **HPLC:** (способ А) Rt. 2,53 мин.

Пр. 15. 4-Амино-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



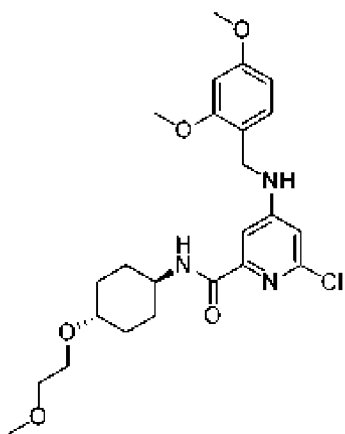


Стадия 1. 4,6-Дихлор-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



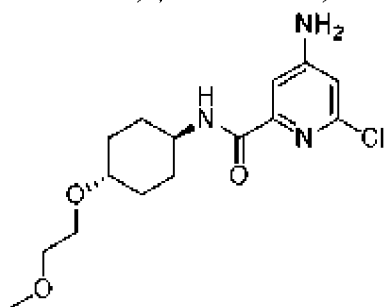
В перемешиваемый раствор 4,6-дихлорпиколиновой кислоты (1,5 г, 7,8 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли DIPEA (4,19 мл, 23,43 ммоль) и HATU (5,93 г, 15,62 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (1,48 г, 8,59 ммоль) в DMF (2,5 мл) при той же температуре. Дополнительно перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC и гасили водой (25 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 49% (1,35 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,21-3,20 (m, 4H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 347,1. [M+H]⁺ 349,1 и [M+H]⁺, Rt. 2,27 мин.

Стадия 2. 6-Хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В смесь 4,6-дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (1,5 г, 4,32 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (794,1 мг, 4,75 ммоль), DIPEA (1,50 мл, 8,646 ммоль) и продували с помощью N₂ в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 65% (1,30 г, желтое твердое вещество). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,48 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,21 (d, J=5,4 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78-3,68 (m, 4H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 4H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H). LCMS: (способ C) 478,2 [M+H], Rt. 1,29 мин.

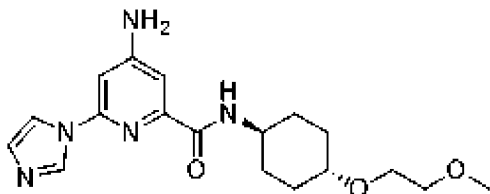
Стадия 3. 4-Амино-6-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 6-хлор-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (1,3 г, 2,726 ммоль) добавляли TFA (9,39 мл, 122,641 ммоль) при 0°C и в течение 3 ч. при к. т. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли ледяную воду с последующей нейтрализацией насыщ. раствором Na₂CO₃. Твердое вещество, которое образовывалось во время нейтрализации, фильтровали, промывали водой, гексаном и высушивали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 96% (860 мг, грязно-белое

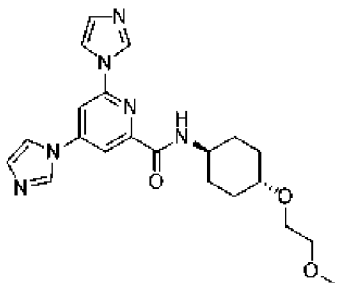
твердое вещество). **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7,99 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,58 (d, J=2,1 Гц, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,52-3,51 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, 4H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 2H), 1,24-1,20 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 328,2 [M+H], Rt. 1,74 мин.

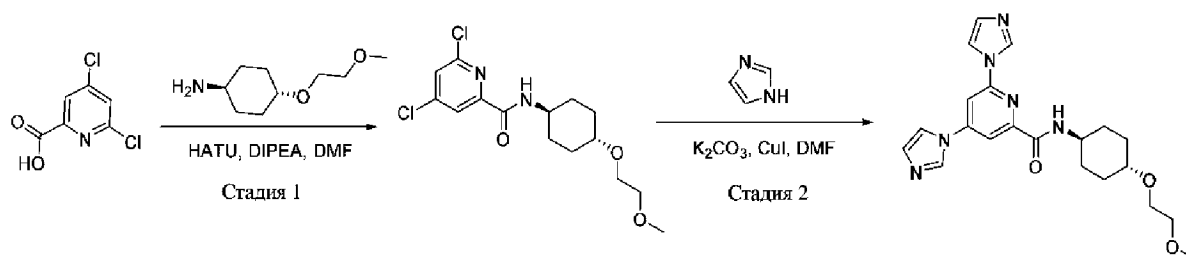
Стадия 4. 4-Амино-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



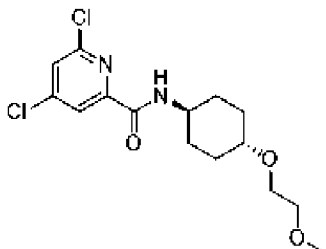
Продували смесь 4-амино-6-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (200 мг, 0,611 ммоль), имидазола (124,7 мг, 1,834 ммоль), K₂CO₃ (253,2 мг, 1,834 ммоль), йодида меди (11,6 мг, 0,0611 ммоль) в DMF (4 мл) с помощью N₂ в течение 5 мин. и затем реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 140°C в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (способ A). Полученную фракцию концентрировали с удалением ACN и полученную фракцию нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход** 13% (30,1 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,71 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,79 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,64 (s, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,54-3,53 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,25-3,21 (m, 4H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,28-1,19 (m, 2H). **LCMS:** (способ A) 360,3 [M+H], Rt. 1,13 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,03 мин.

Пр. 16. 4,6-Ди(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



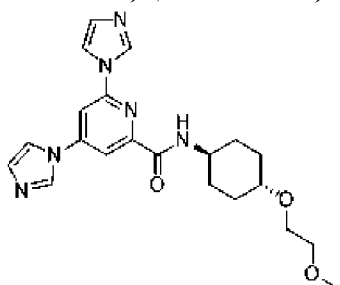


Стадия 1. 4,6-Дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 4,6-дихлорпиколиновой кислоты (1,5 г, 7,80 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли DIPEA (4,19 мл, 23,43 ммоль) и HATU (5,93 г, 15,62 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (1,48 г, 8,59 ммоль) в DMF (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 49% (1,35 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 4H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 347,1 [M+H], 349,1 [M+H], Rt. 2,27 мин.

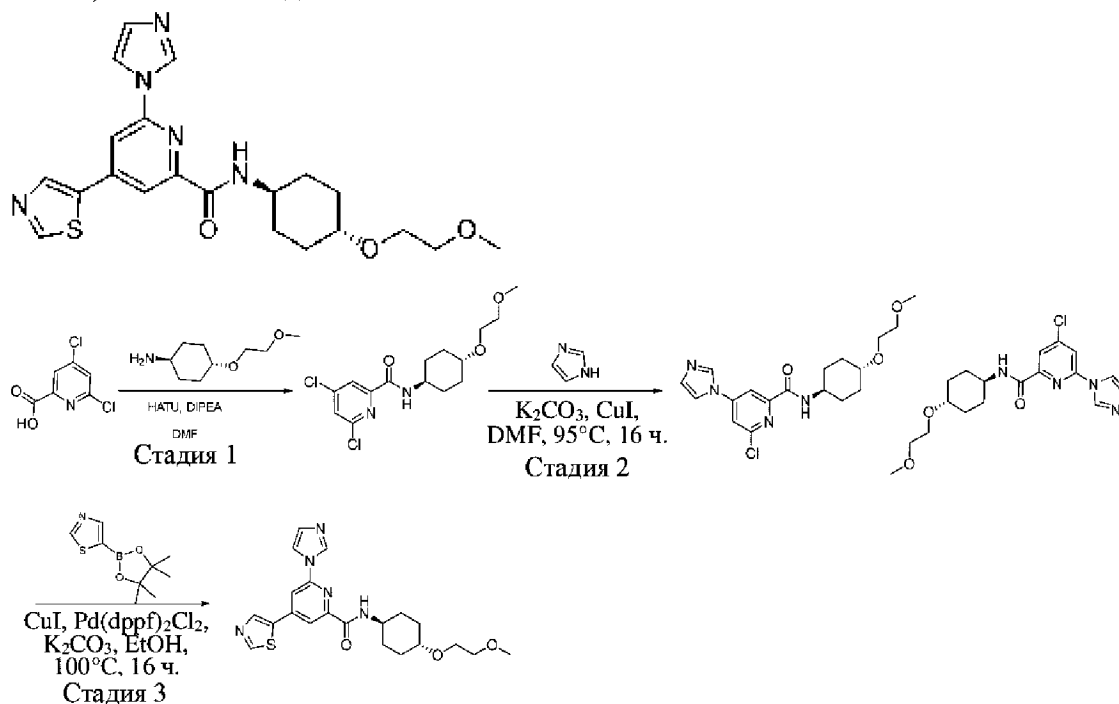
Стадия 2. 4,6-Ди(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



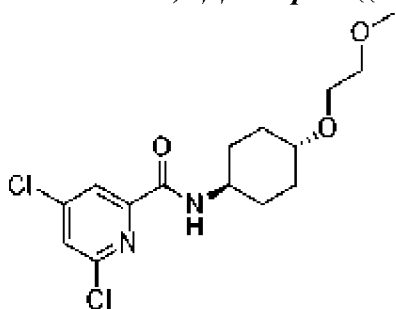
Продували смесь 4,6-дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (0,1 г, 0,29 ммоль), имидазола (17,63 мг, 0,259 ммоль) и K₂CO₃ (59,65 мг, 0,43 ммоль) в DMF (2 мл) в закрытой пробирке с помощью N₂ в течение 5 мин. Затем добавляли йодид меди (5,4 мг, 0,03 ммоль), пробирку закрывали и

реакционную смесь нагревали при 125°C в течение ночи. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и слой целита промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученную фракцию концентрировали, разбавляли с помощью DCM и нейтрализовали 10% водн. раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 16% (19,2 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,03 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,36-8,35 (m, 1H), 8,27-8,26 (m, 1H), 8,22-8,21 (m, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,31-3,22 (s, 4H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 411,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 1,25 мин. **HPLC:** (способ В) Rt. 4,07 мин.

Пр. 17. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(тиазол-5-ил)пиколинамид



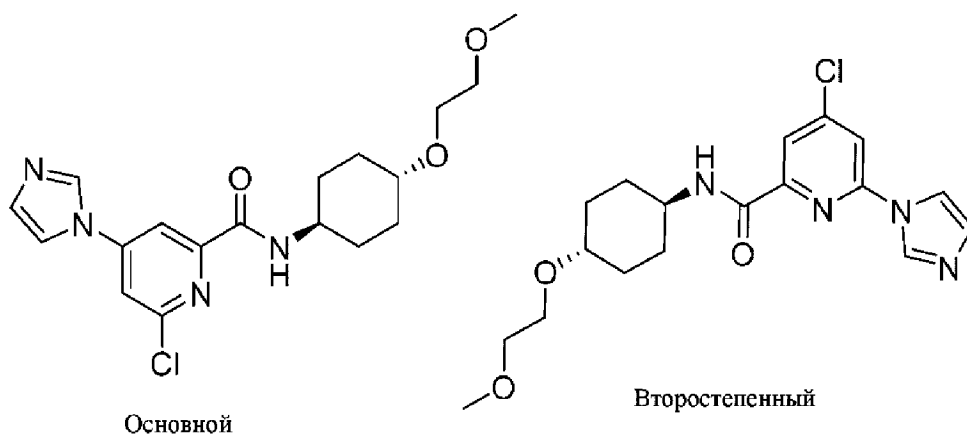
Стадия 1. 4,6-Дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 4,6-дихлорпиколиновой кислоты (1,5 г, 7,8 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли DIPEA (4,19 мл, 23,43 ммоль) и HATU (5,93 г, 15,62 ммоль) при

0°C. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (1,48 г, 8,59 ммоль) в DMF (2,5 мл) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC. После завершения реакции смесь гасили водой (25 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 49% (1,35 г, желтое твердое вещество). ¹H ЯМР 400 МГц, DMSO-d₆: δ 8,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,01-198 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 347,1. [M+H], Rt. 2,27 мин.

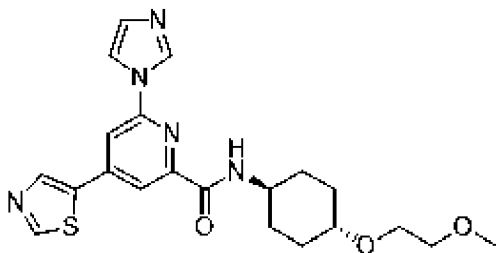
Стадия 2. 6-Хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид и 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



Продували смесь 4,6-дихлор-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (700 мг, 2,017 ммоль), имидазола (123,4 мг, 1,81 ммоль), йодида меди (38,32 мг, 0,201 ммоль) и K₂CO₃ (417,5 мг, 3,025 ммоль) в DMF (15 мл), которую переносили в закрытую пробирку, с помощью N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM). **Выход 80% (610,1 мг, камедообразное твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,71 (s, 1H), 8,45 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,23 (s, 4H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 379,2 [M+H], Rt. 1,13**

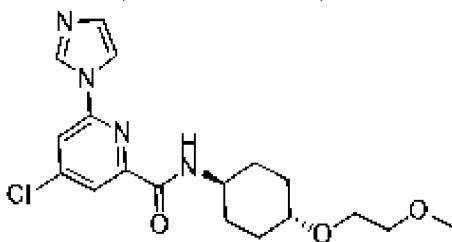
мин., 379,2 [M+H], Rt. 1,02 мин.

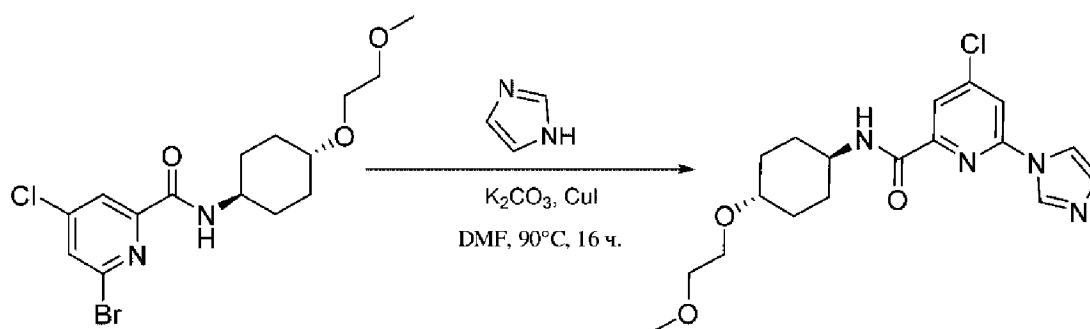
Стадия 3. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)-4-(тиазол-5-ил)пиколинамид



Переносили смесь 6-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)пиколинамида и 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)пиколинамида (600 мг, 1,587 ммоль, соотношение изомеров 72,56% и 25,7%), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (401,9 мг, 1,904 ммоль), CuI (30,15 мг, 0,1587 ммоль), карбоната калия (547,61 мг, 3,968 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (64,81 мг, 0,0793 ммоль) в 9,0 мл этанола и воде (1,0 мл) в закрытую пробирку при к. т. и продували газообразный азот через реакционную смесь в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (20 мл). Растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения, которое дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (способ HCOOH). Полученную фракцию второстепенного изомера концентрировали, разбавляли с помощью DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 3,2% (21 мг, грязно-белое твердое вещество), **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,33 (d, J=0,4 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,84 (d, J=0,4 Гц, 1H), 8,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,38-8,37 (m, 1H), 8,31 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,24 (s, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 428,4 [M+H], Rt. 1,18 мин., **HPLC:** (способ A) Rt. 2,306 мин.

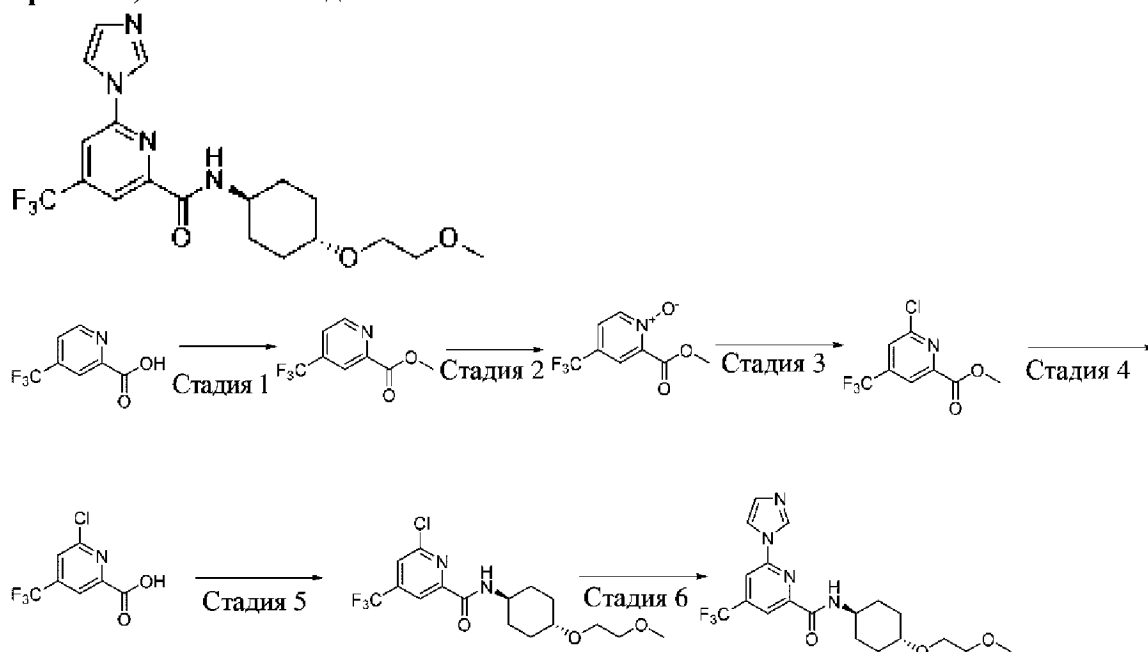
Пр. 18. 4-Хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)пиколинамид



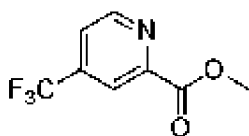


Продували смесь 6-бром-4-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (200 мг, 0,510 ммоль), имидазола (31,2 мг, 0,459 ммоль), K_2CO_3 (105,69 мг, 0,765 ммоль), йодида меди (9,7 мг, 0,0510 ммоль) в DMF (15 мл), которую переносили в закрытую пробирку, с помощью N_2 в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM). **Выход 65%** (125,1 мг, камедообразное твердое вещество). **1H ЯМР** (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,99 (s, 1H), 8,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,44-3,43 (m, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 379,2 $[M+H]$, Rt. 1,37 мин.

Пр. 19. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(трифторметил)пиколинамид

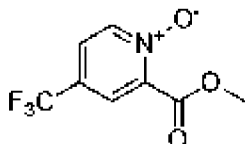


Стадия 1. Метил-4-(трифторметил)пиколинат



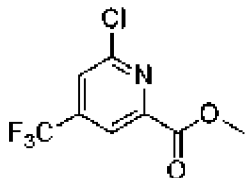
В перемешиваемый раствор 4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (1 г, 5,23 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C медленно добавляли тионилхлорид (1,15 мл, 15,69 ммоль) в течение 5 мин. и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO₃ (25 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 75% (0,8 г, бледно-желтая жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,98 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,39-8,39 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 4,08 (s, 3H). LCMS: (способ C) 206,0 [M+H], Rt. 1,809 мин.

Стадия 2. 2-(Метоксикарбонил)-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид



В перемешиваемый раствор метил-4-(трифторметил)пиколината (0,6 г, 2,92 ммоль) в DCM (20 мл), добавляли гидропероксид мочевины (0,55 г, 5,84 ммоль) и TFAA (1,22 г, 5,84 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь гасили насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), водой (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 94% (0,61 г, бледно-желтая жидкость). ¹H ЯМР 400 МГц, DMSO-d₆: δ 8,33 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 4,05 (s, 3H). LCMS: (способ C) 222,0 [M+H], Rt. 1,286 мин.

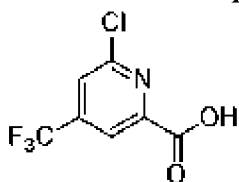
Стадия 3. Метил-6-хлор-4-(трифторметил)пиколинат



Нагревали раствор метил-2-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)пиридин 1-оксида (0,6 г) и POCl₃ (10 мл) до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество растворяли в EtOAc (25 мл) и нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO₃. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 92% (0,6 г, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,30 (d, J=0,4 Гц, 1H), 7,78 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H). LCMS: (способ

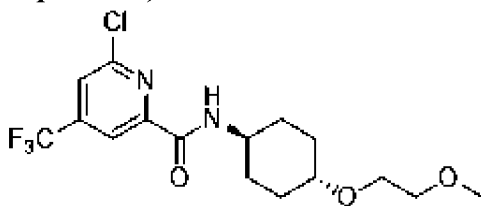
С) 220,0 [M-H], Rt. 2,197 мин.

Стадия 4. 6-Хлор-4-(трифторметил)пиколиновая кислота



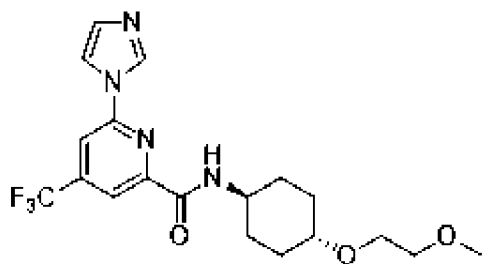
В раствор метил-6-хлор-4-(трифторметил)пиколината (0,6 г, 2,51 ммоль) в THF (12mL) и воде (4 мл) добавляли NaOH (0,301 г, 7,53 ммоль) при к. т. и перемешивали при той же температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и подкисляли с помощью 1,5 н. раствора HCl для регулирования pH до ~2,0 и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 88% (0,5 г, бледно-коричневая жидкость). ¹H ЯМР 400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,11 (s, 1H), 8,31-8,31 (m, 1H), 8,24 (d, J=0,4 Гц, 1H). **LCMS:** (способ С) 226,2 [M+H], Rt. 1,547 мин.

Стадия 5. 6-Хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(трифторметил)пиколинамид



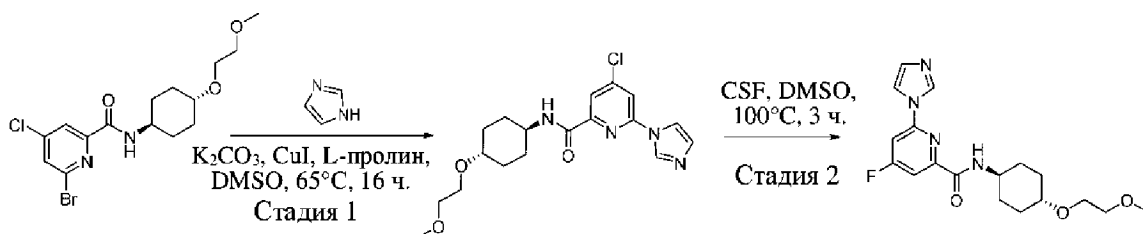
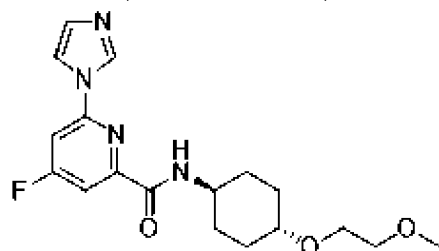
В перемешиваемый раствор 6-хлор-4-(трифторметил)пиколиновой кислоты (0,5 г, 2,22 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (1,19 мл, 6,66 ммоль) и HATU (1,26 г, 3,33 ммоль) при к. т. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (0,461 г, 2,66 ммоль) при той же температуре. Дополнительно перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC и гасили водой (20 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 16 до 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 62% (0,52 г, желтое камедообразное твердое вещество). **LCMS:** (способ С) 381,2 [M+H], Rt. 2,298 мин.

Стадия 6. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(трифторметил)пиколинамид

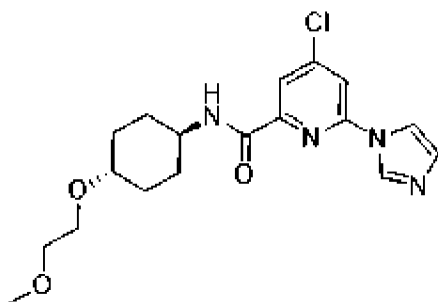


Продували смесь 6-хлор-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(трифторметил)пиколинамида (0,2 г, 0,52 ммоль), имидазола (107 мг, 1,57 ммоль), йодида меди (9,9 мг, 0,05 ммоль) и K₂CO₃ (217 мг, 1,57 ммоль) в DMF (4 мл) с помощью N₂ в течение 2 мин. и затем реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат выпаривали в вакууме и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ С). Полученную фракцию собирали, концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Затем продукт растворяли в 10% MeOH/DCM (10 мл) и нейтрализовали 10% раствором NaHCO₃ (4 мл), после чего промывали солевым раствором и водой. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, высушивали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением продукта. **Выход:** 44% (95,53 мг, белое камедообразное твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,09-9,09 (m, 1H), 8,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,43-8,42 (m, 1H), 8,12 (d, J=0,4 Гц, 1H), 7,20-7,20 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 413,0 [M+H], Rt. 1,902 мин., **HPLC:** (способ А) Rt. 2,611 мин.

Пр. 20. 4-Фтор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид

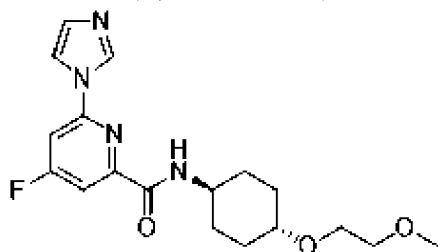


Стадия 1. 4-Хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



Продували смесь 6-бром-4-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пикוליnamида (620 мг, 1,585 ммоль), имидазола (97,04 мг, 1,427 ммоль), йодида меди (27,10 мг, 0,142 ммоль), L-пролина (32,8 мг, 0,285 ммоль) и K_2CO_3 (395,9 мг, 2,86 ммоль) в DMSO (5 мл) с помощью N_2 в течение 5 мин. и затем реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 65°C в течение 48 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS, после завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM). **Выход** 35% (210 мг, камедообразное твердое вещество). **1H ЯМР** (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,99 (s, 1H), 8,63 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,29 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,89-3,88 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,18 (s, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 379,2 [M+H], Rt. 1,44 мин.

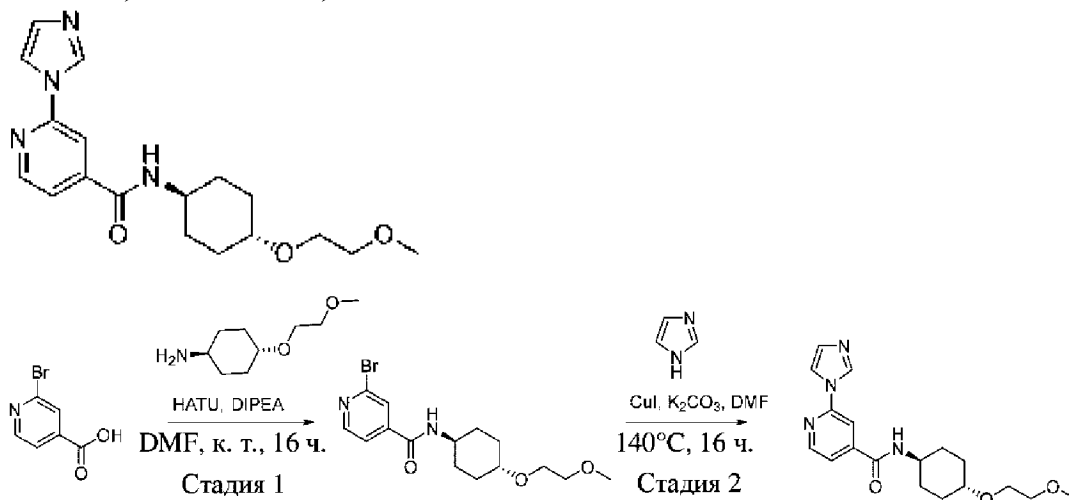
Стадия 2. 4-Фтор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пикוליnamид



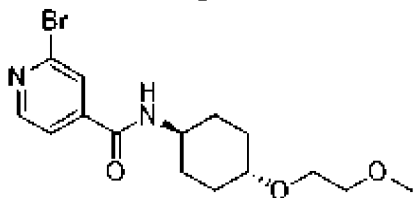
В смесь 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пикוליnamида (200 мг, 0,529 ммоль) в DMSO (4,0 мл) добавляли фторид цезия (200,91 мг, 1,322 ммоль) при к. т. и продували газообразный азот через реакционную смесь в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC и гасили водой (15 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью DCM (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью препаративной HPLC (способ C). Полученную фракцию концентрировали с удалением ACN и полученный водный слой нейтрализовали 10% раствором $NaHCO_3$. Затем экстрагировали

с помощью DCM (25 мл) и слой на основе DCM промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 21% (41,1 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,99 (s, 1H), 8,63 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,28-8,27 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,23 (s, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 363,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 1,18 мин., **HPLC:** (способ A) Rt. 2,217 мин.

Пр. **21.** **2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамид**



Стадия 1. 2-Бром-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамид



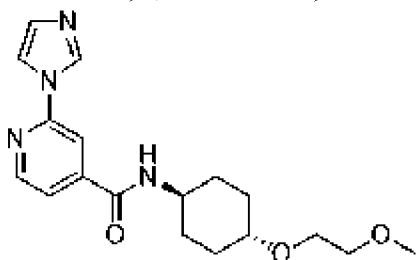
В перемешиваемый раствор 2-бромизоникотиновой кислоты (510 мг, 2,52 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли HATU (1,43 г, 3,78 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (1,16 мл, 6,30 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали в течение 5 мин. Через 5 мин. добавляли (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (656 мг, 3,78 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Слой на основе этилацетата промывали водой (2×25 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 48,2% (435 мг, желтое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,59 (d, $J=7,60$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J=5,20$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (dd, $J=6,40$, 1,2 Гц, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 4H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H). **LCMS:** (способ A) 357,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 1,86 мин.

Стадия

2.

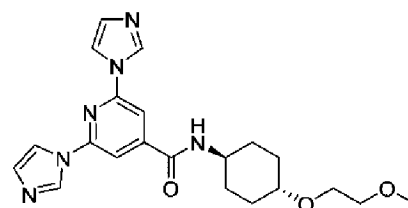
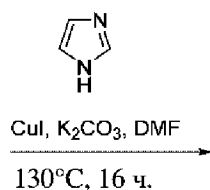
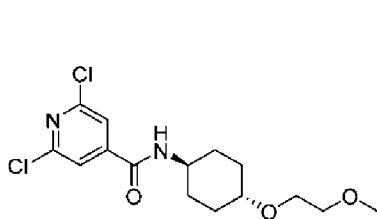
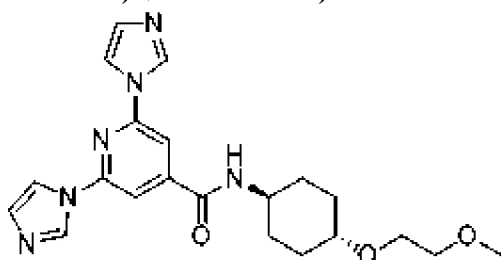
2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-

метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамид



Деоксигенировали раствор 2-бром-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (191 мг, 0,55 ммоль) и 1H-имидазола (113 мг, 1,66 ммоль) в DMF (3 мл) в течение 5 мин. путем продувания газообразным азотом. Через 5 мин. добавляли K_2CO_3 (151 мг, 1,10 ммоль) с последующим добавлением CuI (10,4 мг, 0,05 ммоль) при к. т. и полученную смесь нагревали при $140^\circ C$ в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% раствором MeOH в DCM (50 мл). Объединенный фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой на Grace (элюент: от 2% до 3% MeOH в DCM). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении, затем повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (50 мл), промывали 10% водн. раствором $NaHCO_3$ (20 мл) с последующим промыванием водой (2×20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, дополнительно высушивали путем лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 11,3% (20,89 мг, белое твердое вещество); **1H ЯМР** (400 МГц, $DMSO-d_6$): 8,61 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,77-3,56 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 4H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H); **LCMS:** (способ C) 345,2 [M+H], Rt. 1,03 мин.; **HPLC:** (способ A) Rt. 1,87 мин.

Пр. 22. 2,6-Ди(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамид



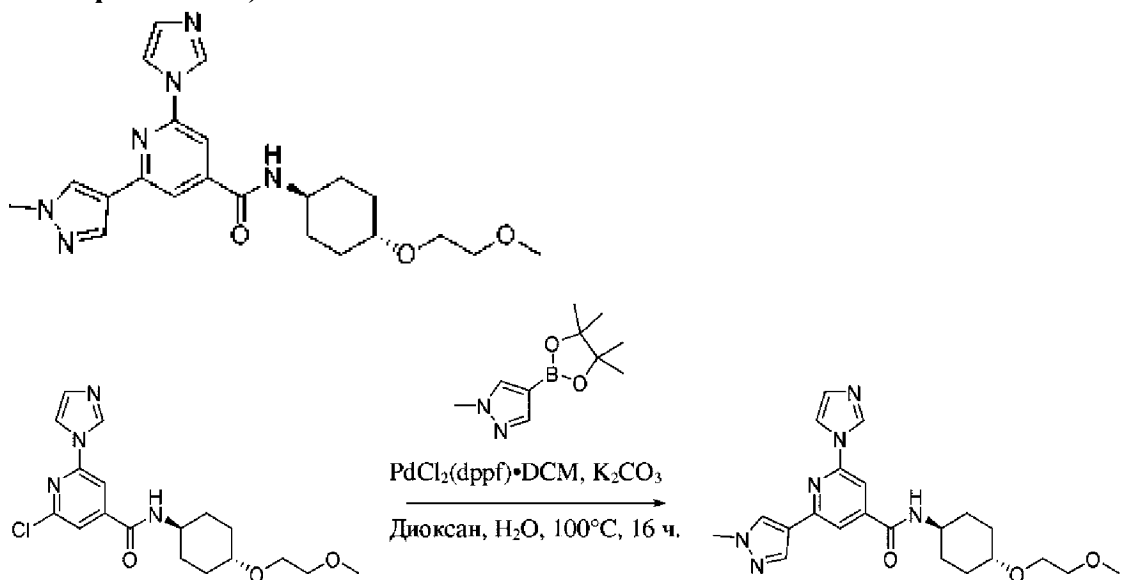
Деоксигенировали

раствор

2,6-дихлор-N-((1R,4R)-4-(2-

метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (72 мг, 0,20 ммоль) и 1Н-имидазола (84,7 мг, 1,24 ммоль) в DMF (2 мл) путем продувания газообразным азотом в течение 5 мин. Последовательно добавляли K_2CO_3 (143 мг, 1,03 ммоль) и CuI (3,9 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при $130^\circ C$ в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% раствором MeOH в DCM (50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на Grace (способ А). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью 10% MeOH в DCM (50 мл), промывали 10% водн. раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали при пониженном давлении и высушивали путем лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 62,8% (53,57 мг, грязно-белое твердое вещество); **1H ЯМР** (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,79 (t, $J=1,2$ Гц, 2H), 8,56 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,17 (t, $J=1,6$ Гц, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,18 (t, $J=1,2$ Гц, 2H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,45-3,26 (m, 4H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 411,0 $[M+H]$, Rt. 0,73 мин.; **HPLC:** (способ B) Rt. 4,12 мин.

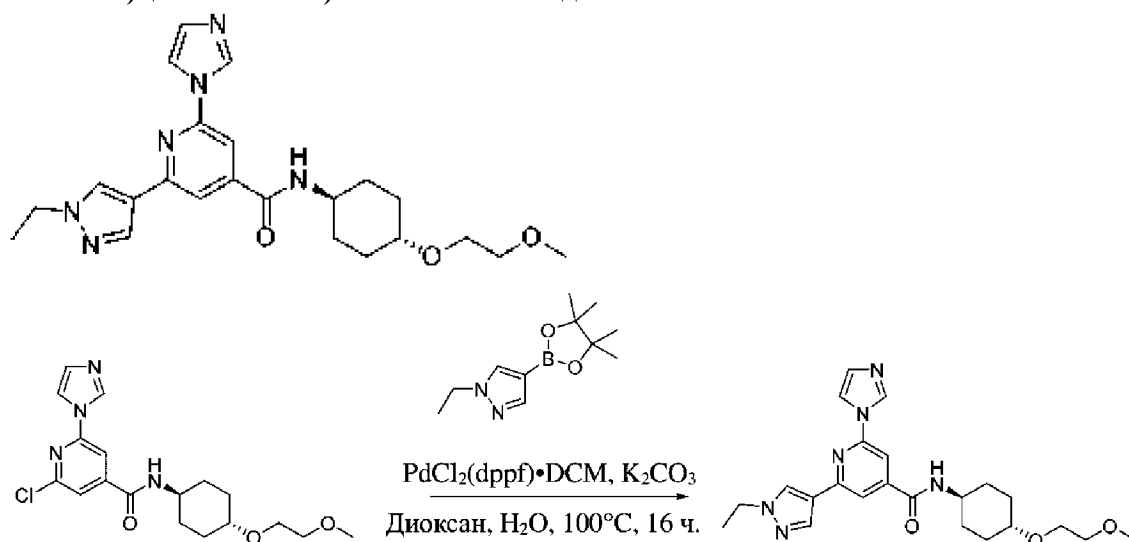
Пр. 23. 2-(1Н-Имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)изоникотинамид



Деоксигенировали раствор 2-хлор-6-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (215 мг, 0,56 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (177 мг, 0,85 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и воды (0,5 мл) путем продувания газообразным азотом в течение 5 мин. Последовательно добавляли K_2CO_3 (195 мг, 1,41 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (46,3 мг, 0,05 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% раствором MeOH в DCM (50 мл). Объединенный органический слой высушивали над

безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на Grace (способ А) и дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с применением способа А. Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении и полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (50 мл) и промывали 10% водн. раствором NaHCO_3 (20 мл) с последующим промыванием водой (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали путем лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 12,3% (29,80 мг, грязно-белое твердое вещество); **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,69 (s, 1H), 8,50 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 8,17 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,09 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,16 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,44-3,33 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H); **LCMS:** (способ С) 425,3 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 1,20 мин.; **HPLC:** (способ А) Rt. 2,37 мин.

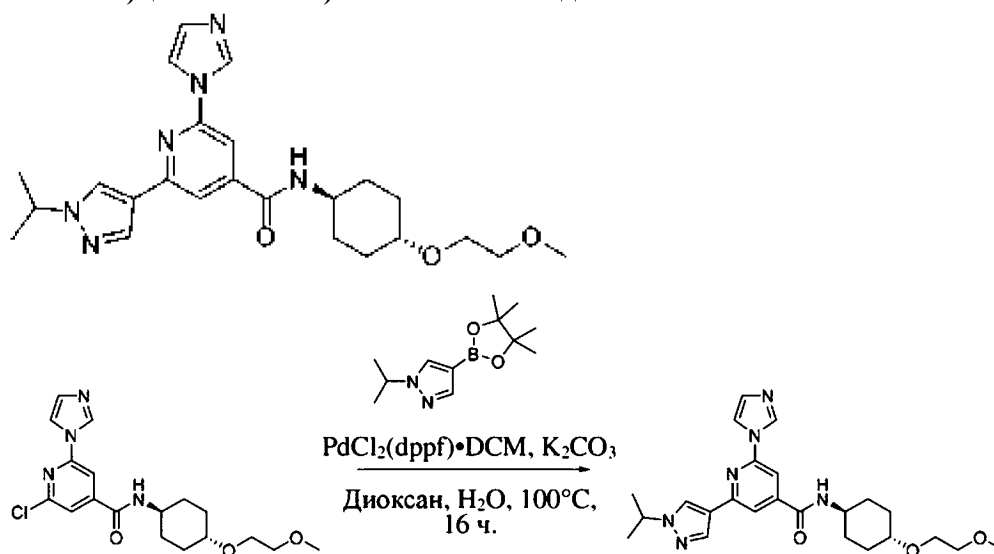
Пр. 24. 2-(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамид



Продували раствор 2-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (113 мг, 0,29 ммоль) и 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (99,38 мг, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,13 мл) газообразным азотом в течение 5 мин. Через 5 мин. добавляли K_2CO_3 (102,8 мг, 0,74 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (24,3 мг, 0,02 ммоль) и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% раствором MeOH в DCM (50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в вакууме. Затем полученное неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на Grace (способ А). Собранные фракции концентрировали, продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (50 мл), промывали 10% водн. раствором NaHCO_3 (20 мл) с последующим промыванием водой (20 мл).

Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали путем лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 24% (31,5 мг, грязно-белое твердое вещество); **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,90 (s, 1H), 8,57-8,51 (m, 2H), 8,19-8,17 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,21 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 4H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 5H), 1,31-1,26 (m, 2H); **LCMS:** (способ C) 439,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 1,34 мин.; **HPLC:** (способ A) Rt. 2,66 мин.

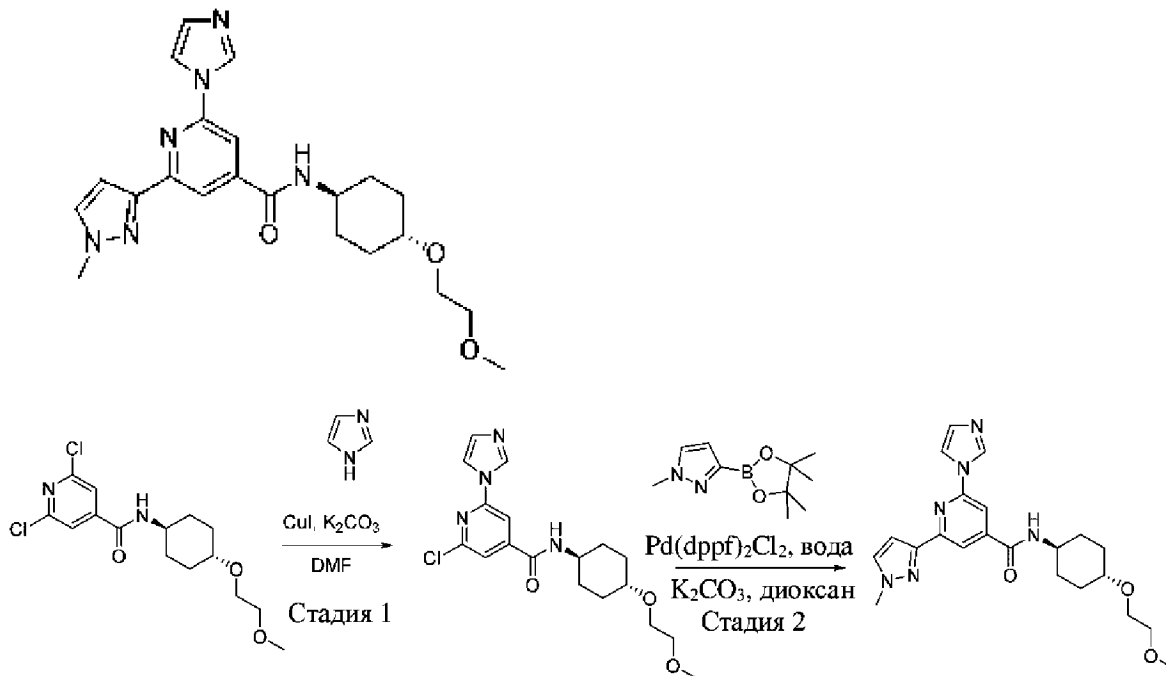
Пр. 25. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамид



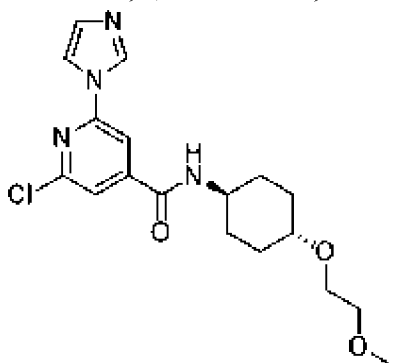
Деоксигенировали раствор 2-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (102 мг, 0,26 ммоль) и 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (95,3 мг, 0,40 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и воды (0,2 мл) путем продувания газообразным азотом в течение 5 мин. Последовательно K_2CO_3 (92,87 мг, 0,67 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (21,96 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% раствором MeOH в DCM (50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на Grace (способ A). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении и полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (50 мл). Слой промывали 10% раствором NaHCO_3 (20 мл), водой (20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, дополнительно высушивали путем лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 42,5% (51,88 мг, бледно-желтое твердое вещество); **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,73-8,72 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=0,4$ Гц, 1H), 8,11-8,10 (m, 1H), 7,90 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,45-3,26

(m, 2H), 3,36-3,32 (m, 4H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,50 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H); **LCMS**: (способ C) 453,0 [M+H], Rt. 1,26 мин.; **HPLC**: (способ A) Rt. 2,85 мин.

Пр. 26. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)изоникотинамид



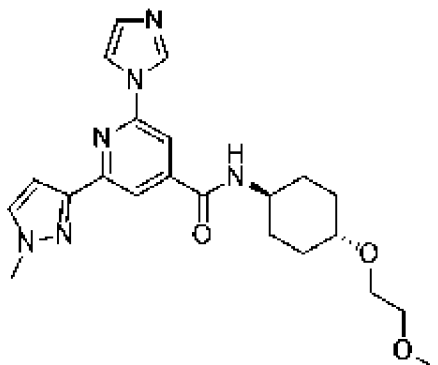
Стадия 1. 2-Хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамид



Перемешиваемый раствор 2,6-дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (950 мг, 2,73 ммоль) в DMF (100 мл) и 1H-имидазола (558 мг, 8,20 ммоль) дегазировали газом в течение 10 мин., после чего добавляли карбонат калия (1,13 г, 8,20 ммоль) с последующим добавлением CuI (51,9 мг, 0,27 ммоль) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и промывали 5% раствором MeOH в DCM (200 мл). Объединенный органический слой промывали 10% раствором NaHCO₃ (50 мл) с последующим промыванием водой (2 × 50 мл). Объединенный органический слой выпаривали в вакууме и полученное неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии с применением силикагеля от Grace (100-200 меш, от

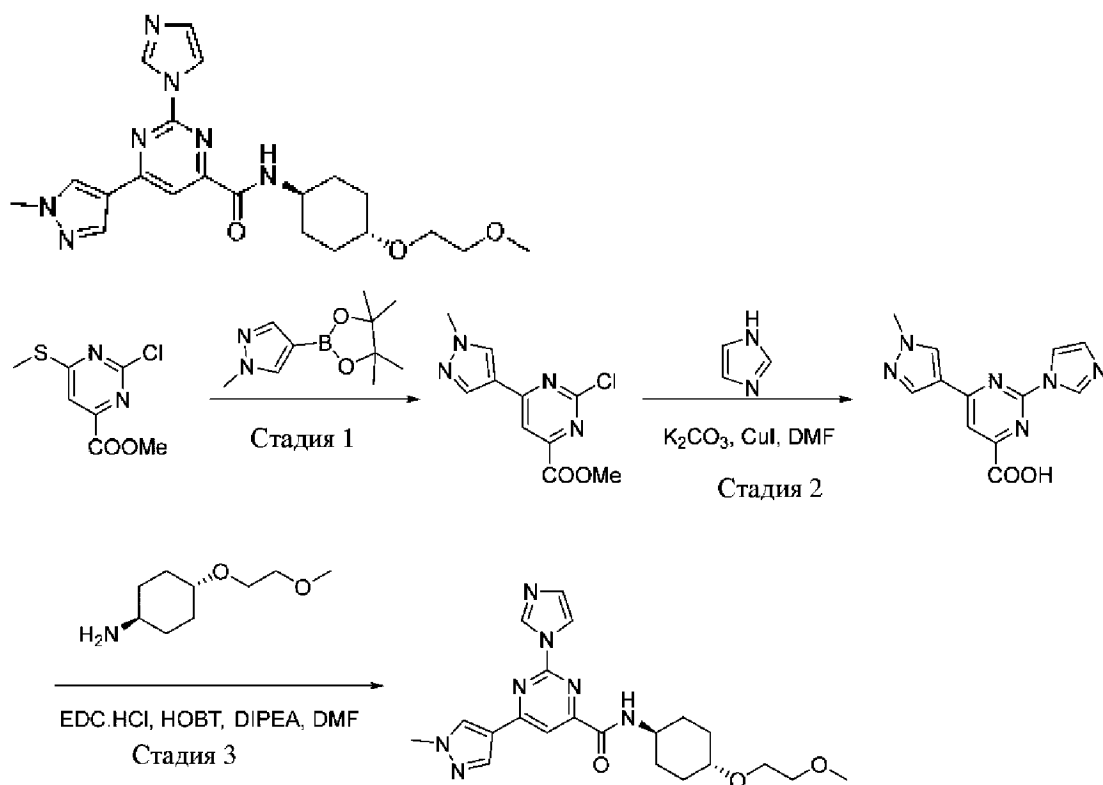
2% до 3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 40% (410 мг, коричневое твердое вещество). **LCMS:** (способ C) 378,9 [M+H], Rt 1,26 мин.

Стадия 2. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)изоникотинамид

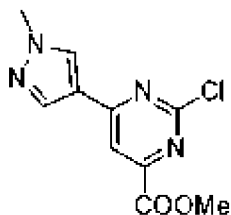


В перемешиваемом растворе 2-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)изоникотинамида (100 мг, 0,26 ммоль) и 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (80 мг, 0,39 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (2,5 мл) и воды (0,25 мл) продували газообразный азот через реакционную смесь в течение 5 мин., после чего добавляли K₂CO₃ (110 мг, 0,78 ммоль) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl₂•DCM (20 мг, 0,02 ммоль) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит и промывали 10% раствором MeOH в DCM (100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (способ A). Полученную фракцию собирали, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью 10% MeOH/DCM (50 мл) и промывали 10% раствором NaHCO₃ (20 мл) с последующим промыванием водой (2 × 20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 52% (58,41 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,20 (s, 1H), 8,73 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H), **LCMS:** (способ C) 425,2 [M+H], Rt. 1,20 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,33 мин.

Пр. 27. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-карбоксамид

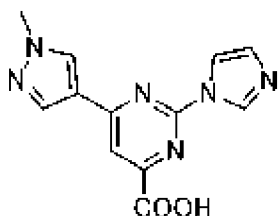


Стадия 1. Метил-2-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пириимидин-4-карбоксилат



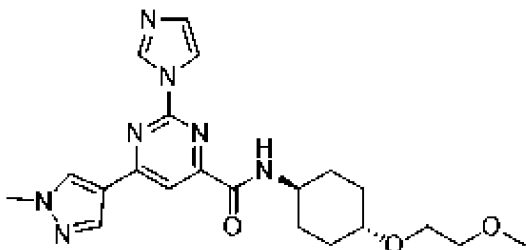
Продували раствор метил-2-хлор-6-(метилтио)пириимидин-4-карбоксилата (1,0 г, 4,58 ммоль) в диоксане (15 мл) газообразным азотом в течение 15 мин. и затем загружали тиофен-2-карбоксилат меди(1) (1,75 г, 9,17 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1,9 г, 9,17 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,53 г, 0,46 ммоль) при к. т. и нагревали при 85°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли 5% раствором метанола в DCM и фильтровали через целит. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на Biotage Isolera с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 28% (0,32 г, желтое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,7 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,9 (s, 3H). LCMS: (способ А) 253,0 [M+H], 1,50 мин.

Стадия 2. 2-(1Н-Имидазол-1-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пириимидин-4-карбоновая кислота



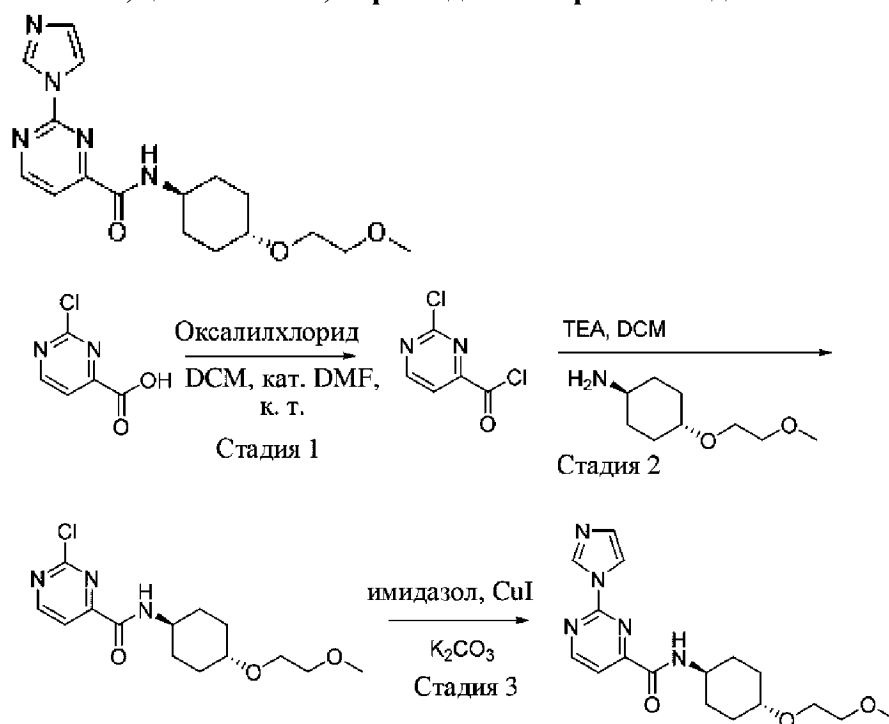
Нагревали реакционную смесь метил-2-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-карбоксилата (0,31 г, 1,23 ммоль), имидазола (0,33 мг, 4,92 ммоль), CuI (233 мг, 1,23 ммоль) и K₂CO₃ (0,68 г, 4,92 ммоль) в DMF (3 мл) до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое применяли как таковое на следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,1 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 3,9 (s, 3H). LCMS (реакционная смесь): (способ А) 271,0 [M+H], 0,22 мин.

Стадия 3. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-карбоксамид

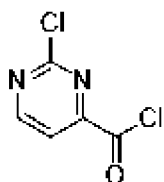


В перемешиваемый раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (28 мг, 0,10 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли EDC•HCl (30 мг, 0,15 ммоль), HOBT (21 мг, 0,15 ммоль) и DIPEA (40 мг, 0,31 ммоль) с последующим добавлением (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (23 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали 5% раствором метанола в DCM (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Фракцию, полученную из препаративной HPLC, делали слегка основной с применением водн. NaHCO₃ и ACN удаляли на ротационном испарителе при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали 5% раствором метанола в DCM (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 23% (10 мг, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,04 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,76 (d, J=8,80 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,80-0,00 (m, 1H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,2 (s, 4H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,25-1,24 (m, 2H). LCMS: (способ А) 426,2 [M+H], Rt. 1,34 мин., 98,56%. HPLC: (способ А) Rt. 2,34 мин.

Пр. 28. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид

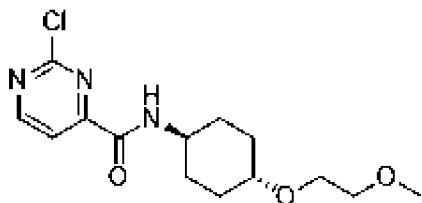


Стадия 1. 2-Хлорпиримидин-4-карбонилхлорид



В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (1 г, 6,3 ммоль) и 2 капль DMF в DCM (20 мл) добавляли оксалилхлорид (1,20 г, 9,46 ммоль) при 0°C и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь высушивали в вакууме с получением требуемого продукта. **Выход:** 98% (1 г, бледно-коричневая камедь).

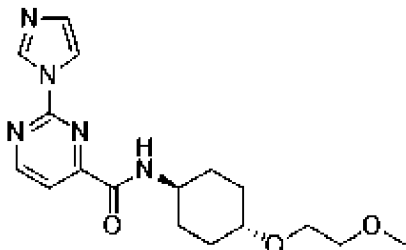
Стадия 2. 2-Хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбонилхлорида (1 г, 5,65 ммоль) и TEA (2,37 мл, 16,95 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (0,977 г, 5,65 ммоль) при той же температуре и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO_3 (20 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл),

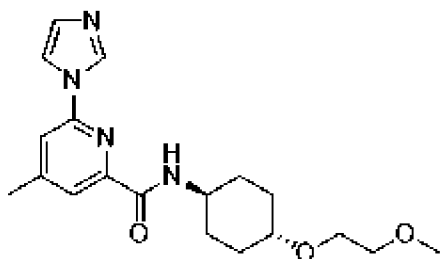
высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 84% (1,5 г, бледно-коричневое камедообразное твердое вещество). **LCMS:** (способ C) 314,2 [M+H], Rt. 1,615 мин.

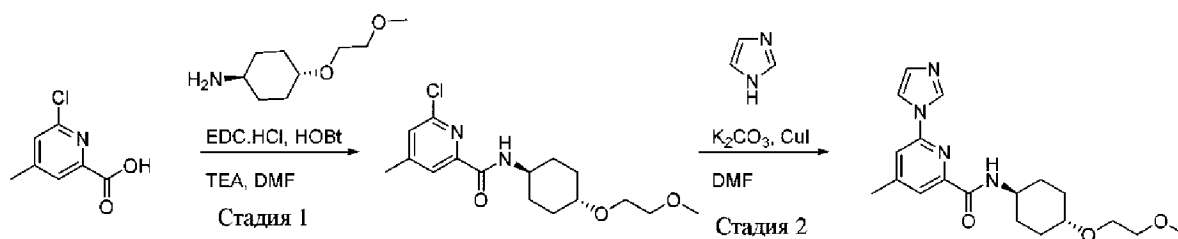
Стадия **3.** **2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид**



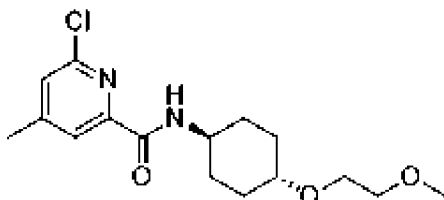
Продували смесь 2-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид (1,5 г, 4,78 ммоль), имидазола (975 мг, 14,34 ммоль), йодида меди (90,5 мг, 0,478 ммоль) и K_2CO_3 (1,97 г, 14,34 ммоль) в DMF (20 мл) с помощью N_2 в течение 5 мин. и затем реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и фильтровали через слой целита. Фильтрат выпаривали в вакууме и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ A). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Затем продукт растворяли в 10% MeOH/DCM (20 мл) и нейтрализовали 10% раствором NaHCO_3 (10 мл), после чего промывали солевым раствором и водой. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, высушивали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением продукта. **Выход:** 38% (635,57 мг, бледно-желтое камедообразное твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$: δ 9,06 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,85 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,34-3,26 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 346,0 [M+H], Rt. 1,336 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,006 мин.

Пр. 29. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-метилпиколинамид



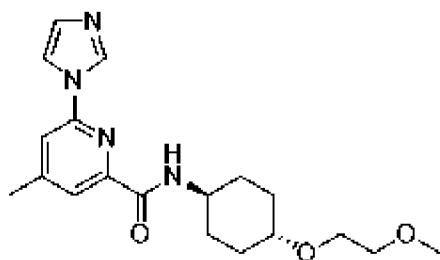


Стадия 1. 6-Хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-метилпиколинамид



В перемешиваемый раствор 6-хлор-4-метилпиколиновой кислоты (511 мг, 2,97 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли EDC·HCl (856 мг, 4,46 ммоль), HOBT (603 мг, 4,46 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (1,37 мл, 7,44 ммоль) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Через 5 мин. добавляли (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (774 мг, 4,46 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяной водой (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (2 × 20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 77,05% (750 мг, коричневое твердое вещество); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,99 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=16,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 4H), 2,20-1,86 (m, 4H), 1,39-1,22 (m, 4H), LCMS: (способ C) 327,2 [M+H], Rt. 2,10 мин.

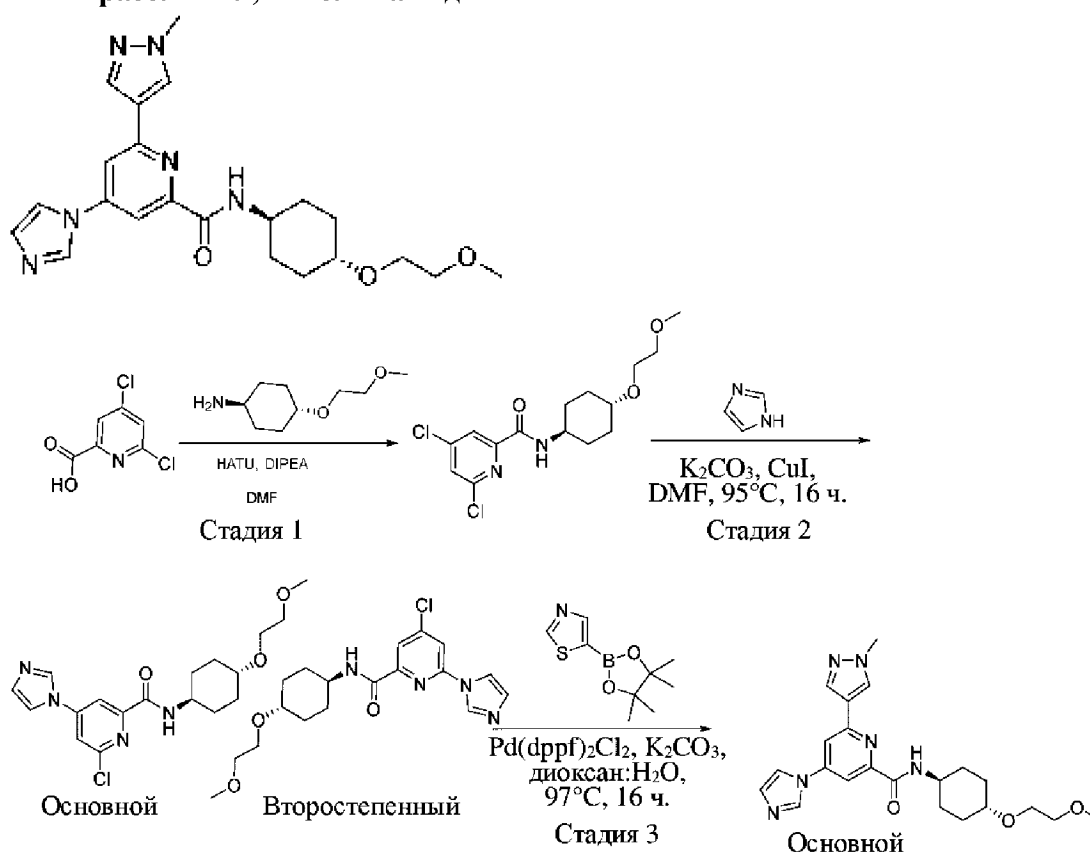
Стадия 2. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-метилпиколинамид



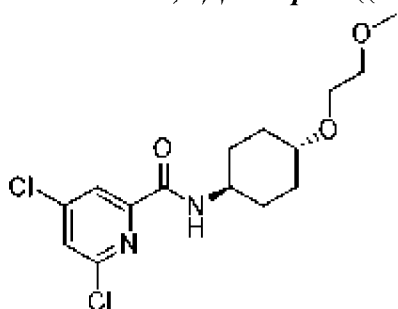
В раствор 6-хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-метилпиколинамида (210 мг, 0,64 ммоль) и 1H-имидазола (131 мг, 1,92 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли K₂CO₃ (266 мг, 1,92 ммоль) с последующим добавлением CuI (12,2 мг, 0,06 ммоль) и полученную реакцию смесь нагревали при 130°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью DCM (50 мл), фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на

Grace (способ А) и собранные фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (50 мл), промывали 10% водн. раствором NaHCO_3 (20 мл), водой (2×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 33,5% (77,29 мг, грязно-белое твердое вещество); **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,91 (s, 1H), 8,52 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,22 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H); **LCMS:** (способ А) 359,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 1,19 мин.; **HPLC:** (способ А) Rt. 2,29 мин.

Пр. 30. 4-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид



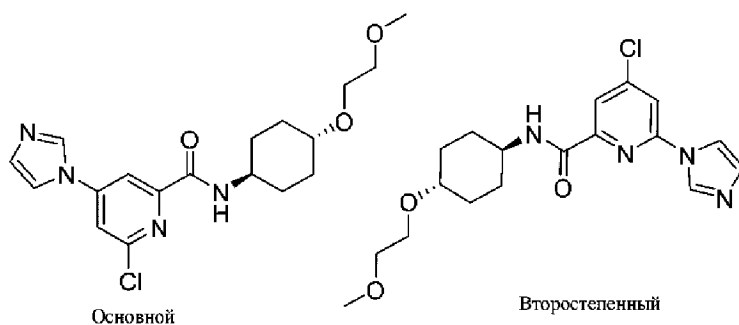
Стадия 1. 4,6-Дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 4,6-дихлорпиколиновой кислоты (1,5 г, 7,8 ммоль, CAS № 88912-25-8) в DMF (15 мл) добавляли DIPEA (4,19 мл, 23,43 ммоль) и HATU (5,93 г,

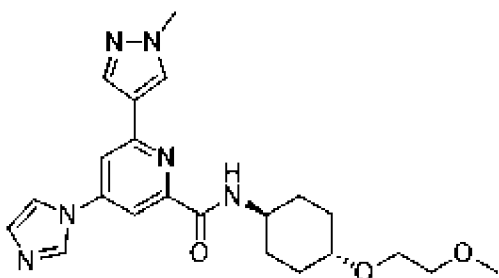
15,62 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (1,48 г, 8,59 ммоль) в DMF (2,5 мл) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC. После завершения реакции смесь гасили водой (25 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 49% (1,35 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** 400 МГц, DMSO-d₆: δ 8,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,01-198 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 347,1. [M+H], Rt. 2,27 мин.

Стадия 2. 6-Хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид и 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



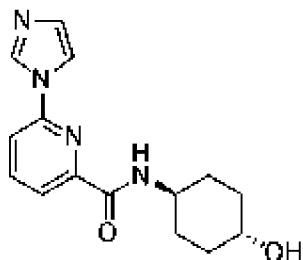
Продуovali смесь 4,6-дихлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (400 мг, 1,15 ммоль), имидазола (70,53 мг, 1,037 ммоль), йодида меди (21,90 мг, 0,01152 ммоль) и K₂CO₃ (397,69 мг, 2,88 ммоль) в DMF (2 мл), которую переносили в закрытую пробирку, с помощью N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанных в заголовке соединений. С 55. **Выход: 71% (310,1 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 379,2 [M+H], Rt. 1,25 мин., 379,2 [M+H], Rt. 1,20 мин.**

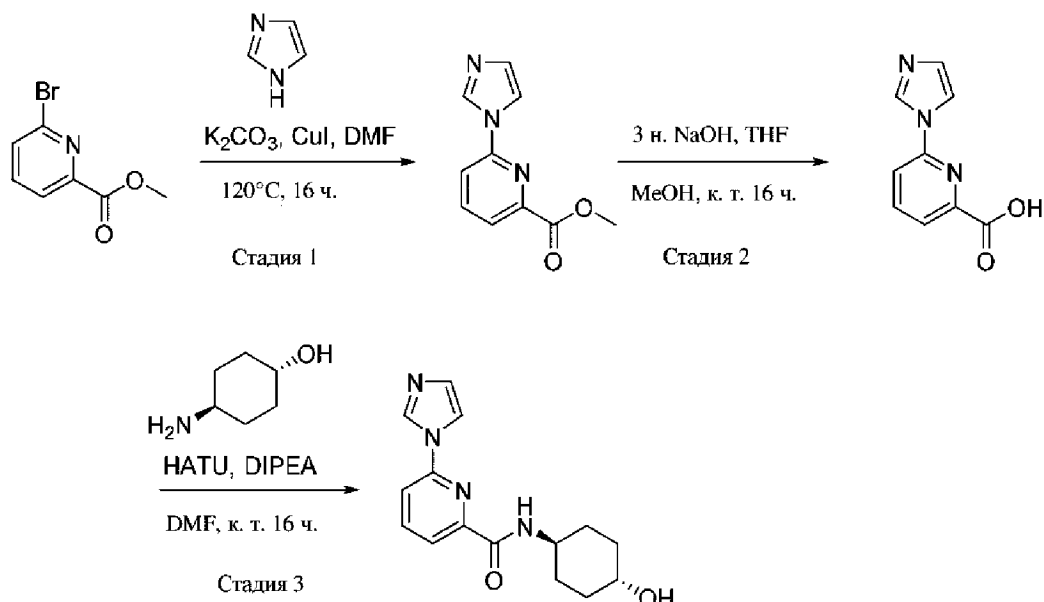
Стадия 3. 4-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид



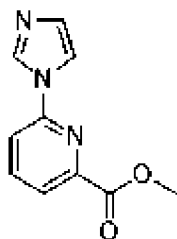
Переносили смесь 6-хлор-4-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида и 4-хлор-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (280 мг, 0,740 ммоль, 55% основного и 26% второстепенного), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (184,88 мг, 0,888 ммоль, Cas № 761446-44-0), K₂CO₃ (255,5 мг, 1,851 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (30,24 мг, 0,0370 ммоль) в 4,5 мл диоксана и воде (0,5 мл) в закрытую пробирку, продували с помощью N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 97°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM (20 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения, которое дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученные фракции концентрировали, растворяли в DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 15% (48,1 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,36 (d, J=0,4 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 425,2 [M+H], Rt. 1,56 мин., **HPLC:** (способ А) Rt. 2,53 мин.

Пр. 31. N-((1r,4r)-4-Гидроксициклогексил)-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколинамид



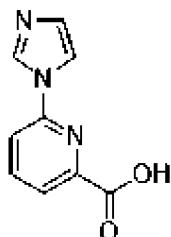


Стадия 1. Метил-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколинат



Деоксигенировали раствор метил-6-бромпиколината (1,23 г, 5,69 ммоль, CAS № 26218-75-7) и 1H-имидазола (1,16 г, 17,08 ммоль) в DMF (20 мл) путем продувания газообразным азотом в течение 10 мин. Через 10 мин. добавляли K_2CO_3 (1,96 г, 14,23 ммоль) и CuI (108 мг, 0,56 ммоль), полученную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% раствором MeOH в DCM (200 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью хроматографии с применением силикагеля (100-200 меш, от 70 до 100% EtOAc в петролейном эфире) на Grace с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 81,2% (940 мг, бледно-желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ B) 204,1 [M+H], Rt: 1,44 мин., **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,57 (t, J=1,20 Гц, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,17-7,16 (m, 1H), 3,9 (s, 3H).

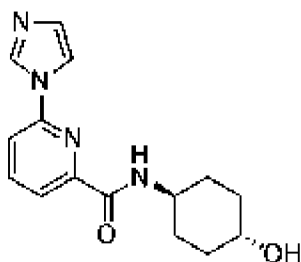
Стадия 2. 6-(1H-Имидазол-1-ил)пиколиновая кислота



Растворили метил-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколинат (937 мг, 4,61 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (5 мл), затем добавляли 3 н. водн. NaOH (5 мл) при к. т., полученную смесь

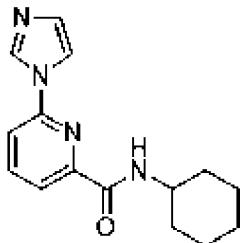
перемешивали в течение 16 ч. После завершения растворитель выпаривали в вакууме, остаток подкисляли с помощью 4 М HCl в 1,4-диоксане и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** неочищенное вещество (950 мг, желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ C) 190,2 [M+H], Rt. 0,19 мин., **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 2H), 8,22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H).

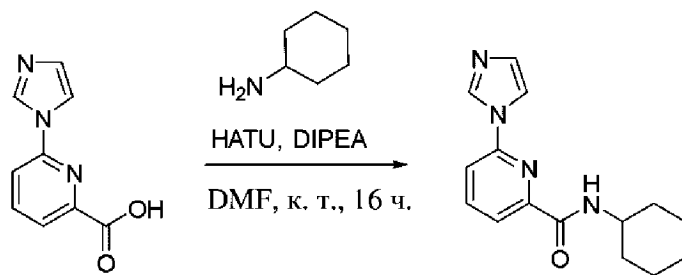
Стадия 3. N-((1r,4r)-4-Гидроксициклогексил)-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 6-(1H-имидазол-1-ил)пиколиновой кислоты (110 мг, 0,58 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (331 мг, 0,87 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,26 мл, 1,45 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Через 10 мин. добавляли (1r,4r)-4-аминоциклогексан-1-ол (100 мг, 0,87 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на Grace (способ B). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении и полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (20 мл), промывали 10% водн. раствором NaHCO₃ (10 мл) с последующим промыванием водой (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и дополнительно высушивали путем лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 85,2% (141,9 мг, коричневое твердое вещество); **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,94 (t, J=0,8 Гц, 1H), 8,53 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,26 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,16 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,20 (t, J=1,2 Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,53-1,29 (m, 2H); **LCMS:** (способ D) 287,2 [M+H], Rt. 1,46 мин.; **HPLC:** (способ B) Rt. 3,13 мин.

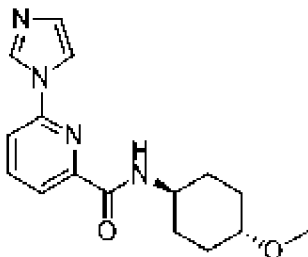
Пр. 32. N-Циклогексил-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколинамид

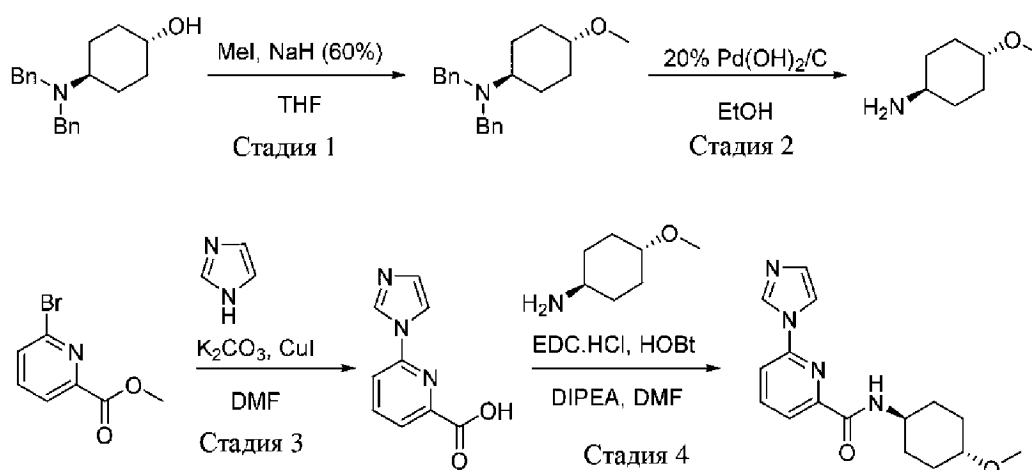




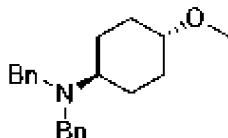
В перемешиваемый раствор 6-(1H-имидазол-1-ил)пиколиновой кислоты (110 мг, 0,58 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (331 мг, 0,87 ммоль) и DIPEA (0,26 мл, 1,45 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., через 10 мин. добавляли циклогексанамин (57,7 мг, 0,87 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. при к. т. После завершения реакцию смесь гасили ледяной водой (50 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 × 25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Затем неочищенное соединение очищали путем очистки с обращенной фазой на Grace (способ B) и собранные фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (50 мл), промывали 10% водн. раствором NaHCO₃ (20 мл), водой (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После выпаривания растворителя остаток дополнительно высушивали путем лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 98,9% (157,67 мг, коричневое твердое вещество); **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,26 (t, J=1,2 Гц, 1H), 8,17 (t, J=7,6 Гц, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,16 (t, J=1,2 Гц, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 4H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 1H); **LCMS:** (способ D) 271,2 [M+H], Rt. 2,49 мин.; **HPLC:** (способ A) Rt. 2,54 мин.

Пр. 33. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)пиколинамид



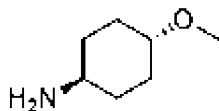


Стадия 1. (1*r*,4*r*)-N, N-Дибензил-4-метоксициклогексан-1-амин



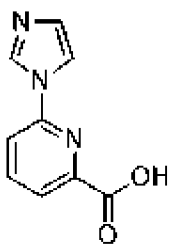
В перемешиваемый раствор (1*r*,4*r*)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (710 мг, 2,40 ммоль) в THF (10 мл) добавляли гидрид натрия (240 мг, 6,00 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Через 10 мин. добавляли метилиодид (0,37 мл, 6,00 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой на Grace (силикагель 100-200 меш, элюент: от 5% до 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 70% (520 мг, бесцветная жидкость; **LCMS:** (способ C) 310,2 [M+H], Rt. 1,38 мин.

Стадия 2. (1*r*,4*r*)-4-Метоксициклогексан-1-амин



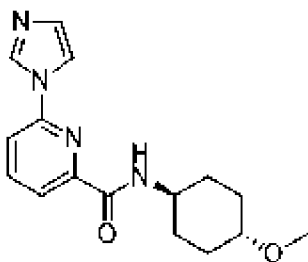
В перемешиваемый раствор (1*r*,4*r*)-N, N-дибензил-4-метоксициклогексан-1-амин (510 мг, 1,64 ммоль) в чистом этаноле (10 мл) при к. т. добавляли 20% Pd(OH)₂/C (50 мг) и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода при к. т. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Этот продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. **Выход:** 100% выход составляет 215 мг (310 мг, желтая жидкость). Неочищенный продукт (310 мг, желтая жидкость). **LCMS:** (способ A) 130,3 [M+H], Rt 0,52 мин.

Стадия 3. 6-(1H-Имидазол-1-ил)пиколиновая кислота



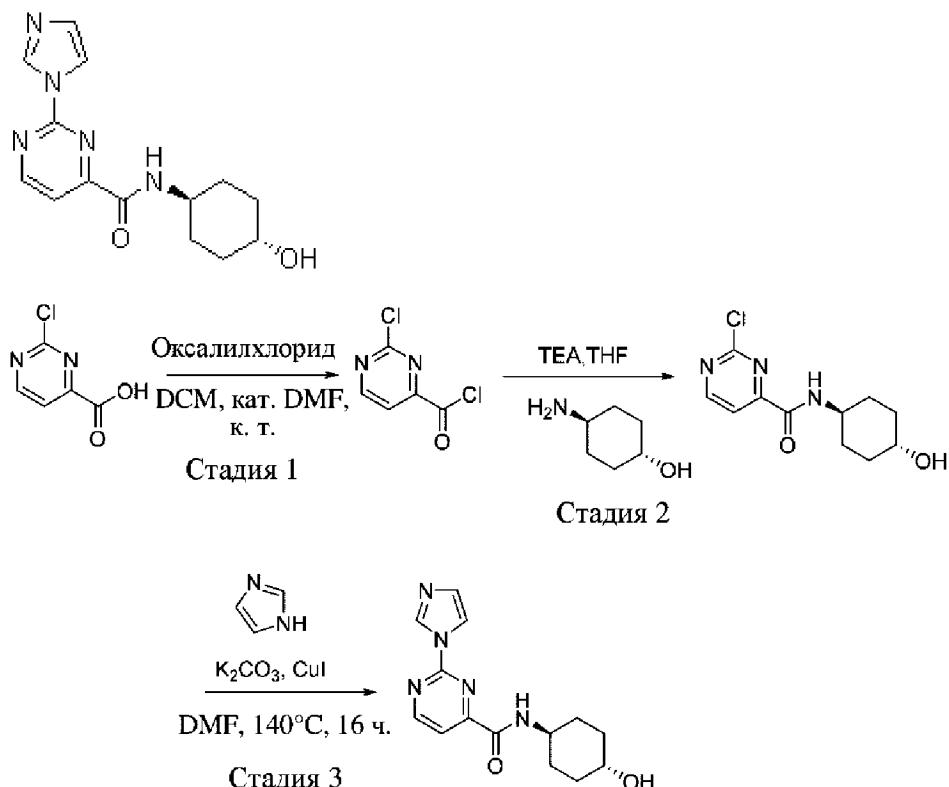
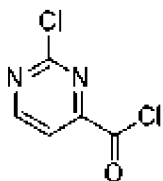
В перемешиваемый раствор метил-6-бромпиколината (450 мг, 2,08 ммоль) в DMF (5 мл) и 1H-имидазоле (425 мг, 6,24 ммоль) добавляли K_2CO_3 (863 мг, 6,24 ммоль) с последующим добавлением CuI (39,6 мг, 0,20 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью DCM (50 мл) и воды (25 мл). Полученный из фильтрата водный слой отделяли и подкисляли с применением 1,5 н. HCl, затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли. **Выход:** 100% выход составляет (395 мг, твердое вещество светло-синего цвета); **LCMS:** (способ C) 190,0 [M+H], Rt. 0,18 мин.

Стадия 4. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)пиколинамид

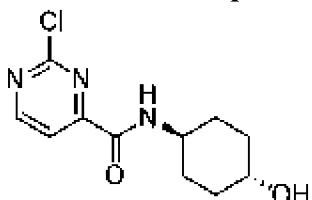


В перемешиваемый раствор 6-(1H-имидазол-1-ил)пиколиновой кислоты (120 мг, 0,63 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HOBt (128 мг, 0,95 ммоль), EDC•HCl (182 мг, 0,95 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,29 мл, 1,58 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Через 5 мин. добавляли (1r,4r)-4-метоксициклогексан-1-амин (123 мг, 0,95 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. при к. т. После завершения в реакционную смесь добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 × 15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на Grace (способ C) и собранные фракции концентрировали при пониженном давлении. Этот продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (20 мл), промывали 10% раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 76% (145 мг, грязно-белое твердое вещество); **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,26-8,25 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,16 (t, J=1,2 Гц, 1H), 3,88-3,70 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,28-1,18 (m, 2H); **LCMS:** (способ C) 301,2 [M+H], Rt. 0,80 мин.; **HPLC:** (способ A) Rt. 1,96 мин.

Пр. 34. N-((1r,4r)-4-Гидроксициклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-

карбоксамид**Стадия 1. 2-Хлорпиримидин-4-карбонилхлорид**

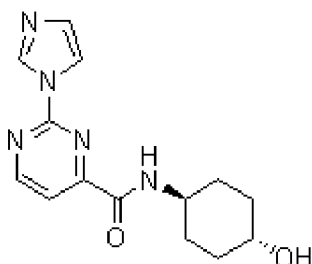
В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (300 мг, 1,89 ммоль) и 1 капли DMF в DCM (10 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (359 мг, 2,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного материала, который применяли без какой-либо очистки на следующей стадии. **Выход:** 95% (320 мг, бледно-коричневая камедь).

Стадия 2. 2-Хлор-N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)пиримидин-4-карбоксамид

В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбонилхлорида (320 мг, 1,80 ммоль) и TEA (0,75 мл, 5,42 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли (1R,4R)-4-аминоциклогексан-1-ол (249 мг, 2,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC. После завершения

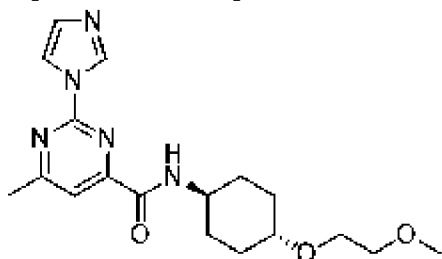
реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 62% (260 мг, коричневая камедь). **LCMS:** (способ C) 256,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 0,97 мин.

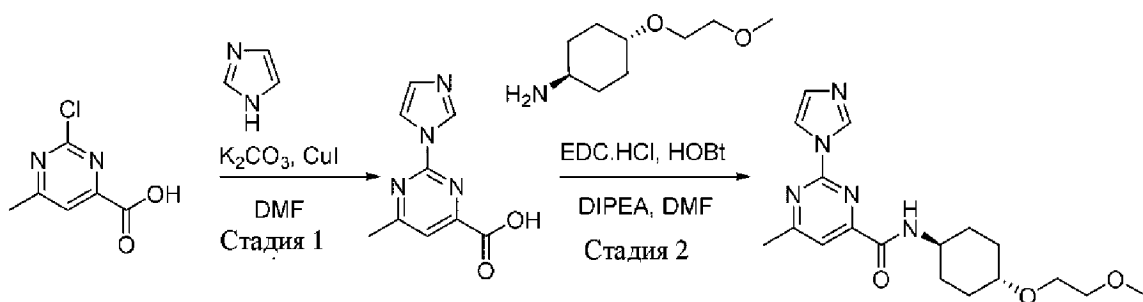
Стадия 3. N-((1r,4r)-4-Гидроксициклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид



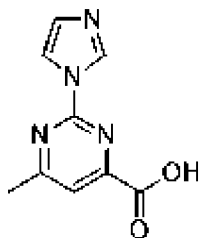
Продували суспензию 2-хлор-N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)пиримидин-4-карбоксиамида (250 мг, 0,98 ммоль), имидазола (200 мг, 2,94 ммоль), йодида меди (18 мг, 0,10 ммоль) и K_2CO_3 (405 мг, 2,94 ммоль) в DMF (3 мл) с помощью N_2 в течение 2 мин. и реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 140°C в течение ночи. После завершения (реакцию отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь разбавляли с помощью DCM. Полученную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат концентрировали в вакууме и полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC (способ B). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью 10% MeOH в DCM (10 мл) и нейтрализовали 10% водн. раствором NaHCO_3 (4 мл). Органический слой разделяли и промывали соевым раствором и водой. Затем органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и наконец лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 12% (33,1 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,06 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,97-8,96 (m, 1H), 8,84 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,24-8,23 (m, 1H), 7,91 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 4,63 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 2H). **LCMS:** (способ B) 288,4 $[\text{M}+\text{H}]$, Rt. 1,44 мин. **HPLC:** (способ B) Rt. 3,20 мин.

Пр. 35. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид



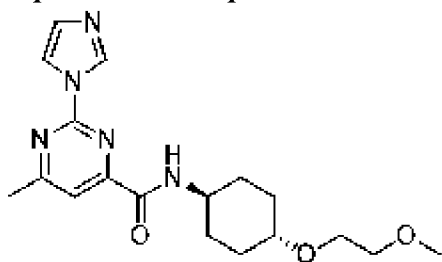


Стадия 1. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор 2-хлор-6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (52 мг, 0,30 ммоль, CAS № 89581-58-8) (2 мл) и 1H-имидазола (62 мг, 0,90 ммоль) в DMF добавляли K_2CO_3 (124 мг, 0,90 ммоль) с последующим добавлением CuI (5,78 мг, 0,03 ммоль) и полученную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (20 мл) и водой (10 мл). Все слои концентрировали при пониженном вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение повторно растворяли в 1,4-диоксане и подкисляли с помощью 4 М HCl в 1,4-диоксане (3 мл). Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли. **Выход:** Неочищенный продукт (75 мг, желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ D) 205,1 $[M+H]$, Rt. 0,52 мин.

Стадия 2. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (71 мг, 0,34 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HOBT (70 мг, 0,52 ммоль), $EDC \cdot HCl$ (99,9 мг, 0,52 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,86 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Последовательно добавляли (1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (90 мг, 0,52 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения в реакцию смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (50 мл), промывали водой (3 × 30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Затем

неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ А) и собранные фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (35 мл), промывали 10% раствором NaHCO₃ (15 мл), водой (2 × 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 25% (31,36 мг, бледно-коричневое твердое вещество); **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,94 (t, J=1,2 Гц, 1H), 8,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,20 (t, J=1,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 4H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 2H); **LCMS:** (способ С) 360,0 [M+H], Rt. 1,9 мин.; **HPLC:** (способ А) Rt. 2,22 мин.

Определяли характеристики конечного продукта с помощью рентгеновской порошковой дифракции, термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Результаты определения характеристик показывали, что продукт был кристаллическим, в данном документе он называется полиморфом типа А, который дополнительно идентифицировали как ангидрат. Дифракционная рентгенограмма показана на **фиг. 1**. Пики рентгеновской дифракции перечислены в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Необработанные данные дифракции XRD для полиморфа типа А

Поз. [°2Th.]	Высота [имп.]	FWHM, левая сторона [°2Th.]	Межплоскостное расстояние d [Å]	Отн. инт. [%]
4,4033	20,26	0,9446	20,06794	1,08
7,3690	108,44	0,1574	11,99676	5,78
8,9317	104,00	0,1574	9,90100	5,54
9,3459	123,17	0,1181	9,46307	6,56
10,3571	99,21	0,1574	8,54133	5,29
11,9503	481,41	0,1771	7,40591	25,65
12,7024	348,62	0,1574	6,96906	18,58
13,9597	77,03	0,1574	6,34412	4,10
14,5452	390,13	0,1378	6,09000	20,79
14,8156	1876,74	0,0984	5,97946	100,00
14,9355	1794,30	0,0590	5,93173	95,61
15,6213	583,50	0,1378	5,67285	31,09
16,2470	143,63	0,1181	5,45576	7,65
16,5554	109,56	0,1181	5,35482	5,84
17,3861	104,21	0,1574	5,10077	5,55
17,8801	88,87	0,1968	4,96096	4,74
19,3340	781,59	0,2558	4,59106	41,65

19,7004	136,15	0,1181	4,50649	7,25
20,7274	176,58	0,2755	4,28546	9,41
21,1979	78,71	0,1574	4,19140	4,19
21,9787	502,52	0,1968	4,04422	26,78
22,2005	288,79	0,0984	4,00431	15,39
22,4712	362,72	0,1378	3,95669	19,33
22,8918	130,16	0,1968	3,88493	6,94
23,4167	82,59	0,2362	3,79903	4,40
24,3701	197,28	0,1574	3,65252	10,51
24,8568	57,44	0,1968	3,58209	3,06
25,6139	63,92	0,1574	3,47790	3,41
26,5776	50,13	0,2362	3,35395	2,67
27,1542	317,69	0,1771	3,28403	16,93
28,2164	71,84	0,1181	3,16277	3,83
29,3757	47,05	0,5510	3,04054	2,51
36,2590	19,73	0,2362	2,47757	1,05
37,4344	22,84	0,2362	2,40244	1,22
38,5170	20,00	0,3936	2,33737	1,07

Результаты термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) показаны на **фиг. 2**. С помощью TGA (верхняя кривая, левая ось) демонстрировали минимальную потерю веса перед разложением, и с помощью DSC (нижняя кривая, правая ось) демонстрировали один острый пик плавления при 136,4°C (начало) перед разложением, что указывает на то, что материал представлял собой ангидрат.

Полиморфную форму А также можно было получать путем растворения приблизительно 15 мг соединения в 0,4-3,0 мл метанола, этанола, ацетона, THF, 1,4-диоксана, ACN, DMF или DMSO с получением прозрачных растворов. Раствор перемешивали с помощью магнитной мешалки с последующим поэтапным добавлением 0,2-0,5 мл воды в качестве антирастворителя, пока не появлялся осадок, или общее количество антирастворителя не достигало 15,0 мл. В качестве альтернативы, прозрачные растворы получали в изопропиловом спирте, ацетоне, MIBK, EtOAc, THF, DCM, MTBE или толуоле; и н-гептан применяли в качестве антирастворителя. В качестве альтернативы, прозрачные растворы получали в этаноле, MEK, изопропанол, CPME, 2-MeTHF, трихлорметане и анизоле 3:1, и н-гексан применяли в качестве антирастворителя. С помощью XRPD демонстрировали, что во всех случаях получали полиморф типа А.

Полиморфную форму А также можно было получать путем растворения приблизительно 15 мг исходного материала в 0,6-2,0 мл растворителей в стеклянном

флаконе объемом 4 мл. Применяемые растворители представляли собой метанол, этанол, ацетон, этилацетат, THF, MTBE, ACN и DCM/н-гептан (3:1). Если не достигали никакого растворения, суспензии фильтровали с применением нейлоновой мембраны (размер пор 0,22 мкм) и фильтраты применяли на следующих стадиях. Затем визуально прозрачные растворы накрывали с помощью Parafilm® с 4-8 проколами и подвергали выпариванию при к. т. С помощью XRPD демонстрировали, что во всех случаях получали полиморф типа А.

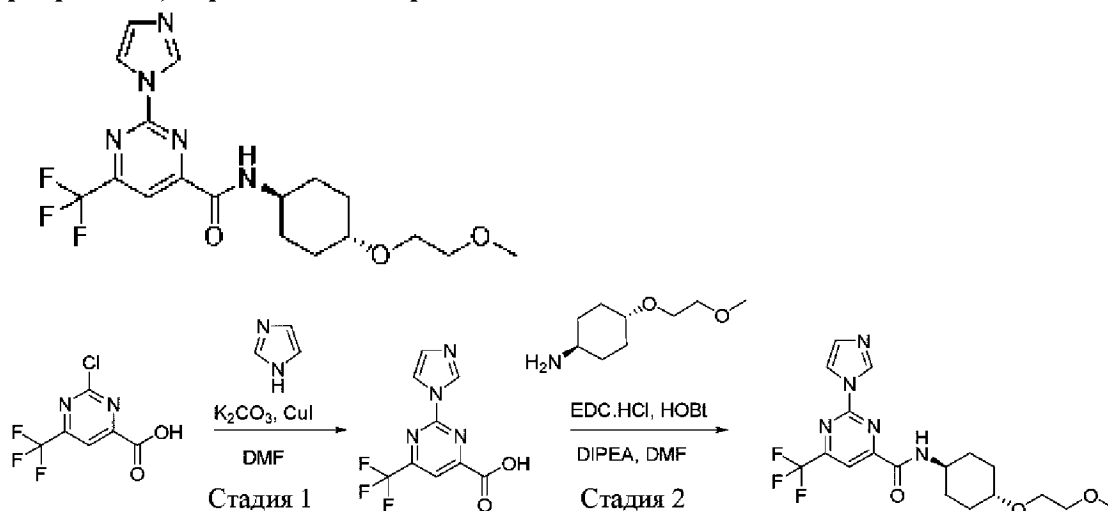
Вторую полиморфную форму, называемую в данном документе полиморфом типа В, получали путем добавления обратного антирастворителя к соединению в системе толуол/н-гептан при комнатной температуре. Рентгеновская дифрактограмма показана на **фиг. 3**. Пики рентгеновской дифракции показаны в таблице 2 ниже.

Таблица 2. Необработанные данные дифракции XRD для полиморфа типа В

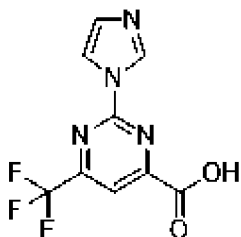
Поз. [$^{\circ}$ 2Th.]	Высота [имп.]	FWHM, левая сторона [$^{\circ}$ 2Th.]	Межплоскостное расстояние d [Å]	Отн. инт. [%]
7,0786	138,65	0,0787	12,48819	38,77
10,5585	146,05	0,1181	8,37881	40,83
12,2088	357,66	0,1378	7,24971	100,00
14,1833	278,85	0,0787	6,24458	77,97
14,4398	173,68	0,1574	6,13425	48,56
15,3296	33,24	0,2362	5,78010	9,29
16,9127	353,79	0,1378	5,24249	98,92
19,0575	93,07	0,2362	4,65703	26,02
20,4734	271,57	0,1574	4,33805	75,93
21,0322	124,67	0,1574	4,22403	34,86
21,4978	332,26	0,1181	4,13360	92,90
21,9560	183,50	0,1181	4,04836	51,31
22,6625	35,70	0,2362	3,92372	9,98
23,3303	199,31	0,0984	3,81290	55,73
24,2765	48,39	0,1574	3,66639	13,53
25,1645	133,23	0,0984	3,53900	37,25
27,4009	139,22	0,1968	3,25502	38,92
28,6231	36,38	0,1574	3,11874	10,17
29,2521	26,95	0,2362	3,05310	7,54
29,9200	29,34	0,2362	2,98645	8,20
30,5466	24,30	0,2362	2,92661	6,79
31,6335	15,24	0,2362	2,82849	4,26

На **фиг. 4**, полиморф типа В продемонстрировал незначительную потерю веса перед разложением согласно TGA (верхняя кривая, левая ось), и DSC (нижняя кривая, правая ось) показала два эндотермических пика при 123,8°C и 137,9°C (начало) и экзотермический пик при 125,6°C (начало). Все данные указывали на то, что полиморф типа В представлял собой ангидрат.

Пр. 36. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксамид

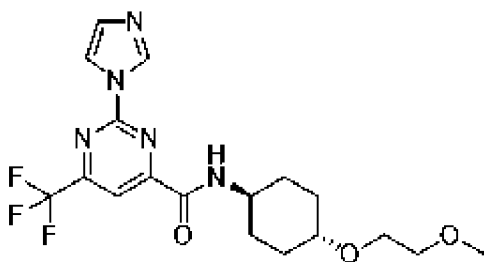


Стадия 1. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота



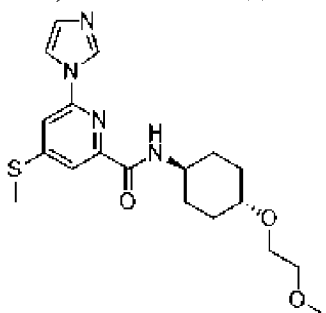
В перемешиваемый раствор 2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (71 мг, 0,31 ммоль) и 1H-имидазола (64 мг, 0,94 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (129 мг, 0,94 ммоль) с последующим добавлением CuI (5,96 мг, 0,03 ммоль) и полученную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл) и водой (10 мл). Все слои концентрировали при пониженном вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт повторно растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) и растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли. **Выход:** Неочищенный продукт (75 мг, желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ D) 259,0 [M+H], Rt. 1,30 мин.

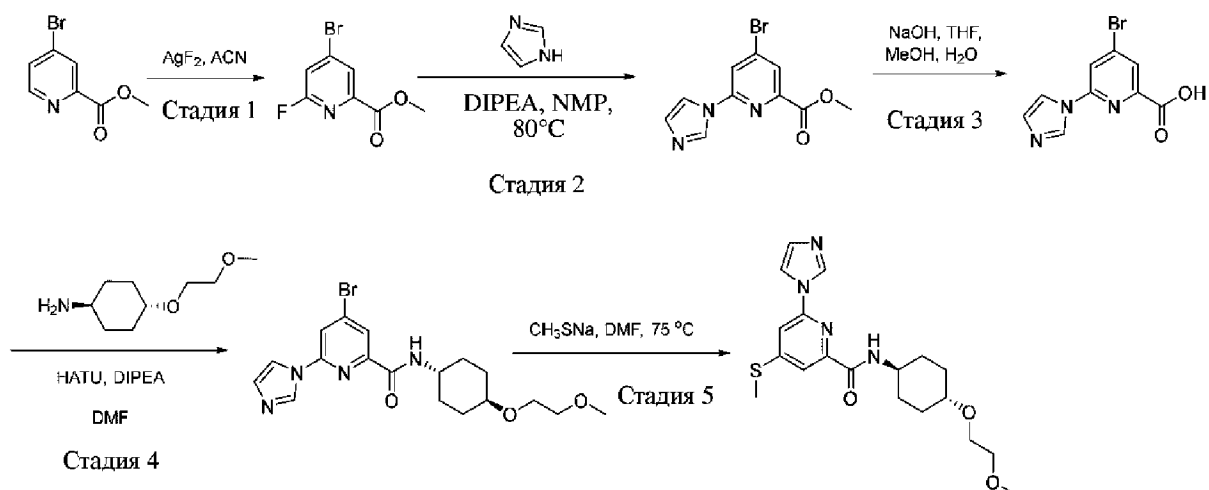
Стадия 2. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксамид



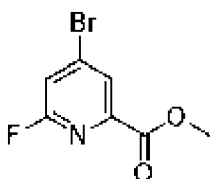
В перемешиваемый раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (71 мг, 0,27 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли EDC•HCl (79 мг, 0,41 ммоль), HOBT (55 мг, 0,41 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,12 мл, 0,68 ммоль) в атмосфере азота. Последовательно добавляли (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (57 мг, 0,33 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. После завершения в реакционную смесь добавляли воду (30 мл), экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (50 мл), промывали водой (3 × 30 мл) высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ А) и собранные фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (35 мл), промывали 10% раствором NaHCO₃ (15 мл), водой (2 × 20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄ концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 20% (23,26 мг, бледно-коричневое твердое вещество); **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,07 (s, 1H), 9,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,36-3,26 (m, 4H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 2H); **LCMS:** (способ С) 414,0 [M+H], Rt. 1,84 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 2,74 мин.

Пр. 37. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(метилтио)пиколинамид



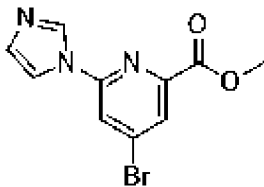


Стадия 1. Метил-4-бром-6-фторпириколинат



В перемешиваемый раствор метил-4-бромпириколината (2,7 г, 12,5 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли одной порцией AgF_2 (5,46 г, 37,5 ммоль) и перемешивали при такой же к. т. в течение 16 ч. Протекание реакции отслеживали с помощью TLC и гасили 10% водн. раствором NaHCO_3 (20 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 27% (860 мг, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,18-8,17 (m, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H). LCMS: (способ C) 233,9 (M+H) и 235,9 (M+H), Rt. 2,02 мин.

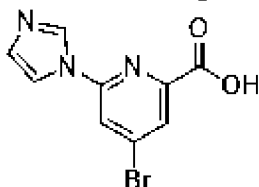
Стадия 2. Метил-4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пириколинат



В перемешиваемый раствор метил-4-бром-6-фторпириколината (850 мг, 3,63 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли имидазол (988,0 мг, 14,52 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (1,89 мл, 10,89 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Протекание реакции отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной

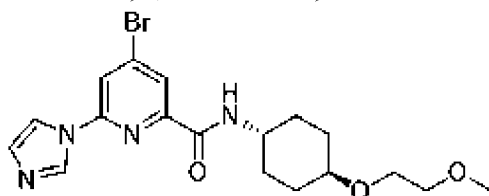
хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 54% (550,1 мг, твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,60-8,59 (m, 1H), 8,49 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 3,93 (s, 3H). **LCMS:** (способ C) 283,9 (M+H), Rt. 0,70 мин.

Стадия 3. 4-Бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколиновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколината (540 мг, 1,91 ммоль) в MeOH (3 мл), THF (3 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (229,7 мг, 5,74 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 4 ч. Протекание реакции отслеживали с помощью TLC и наблюдали полное расходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подкисляли 3 н. раствором HCl (20 мл). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 66% (340,1 мг, твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,70 (bs, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,46 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H). **LCMS:** (способ C) 269,9 (M+H), Rt. 0,24 мин.

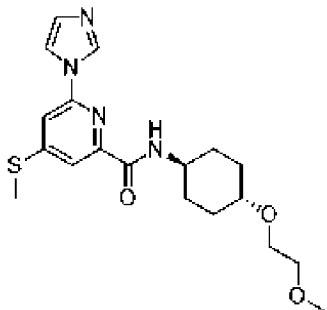
Стадия 4. 4-Бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколиновой кислоты (330 мг, 1,231 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0,64 мл, 3,69 ммоль) и HATU (701,8 мг, 1,847 ммоль) при к. т. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (255,6 мг, 1,477 ммоль) в DMF (0,5 мл) при такой же температуре. Далее реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Протекание реакции отслеживали с помощью TLC и реакционную смесь разбавляли водой (25 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 53% (280 мг, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,62 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,39 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,31

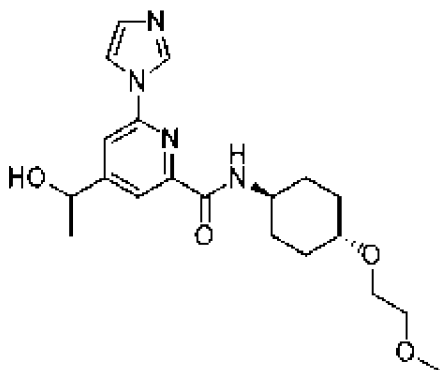
(d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 4H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 423,0 (M+H) и 425,0 (M+H), Rt. 1,27 мин.

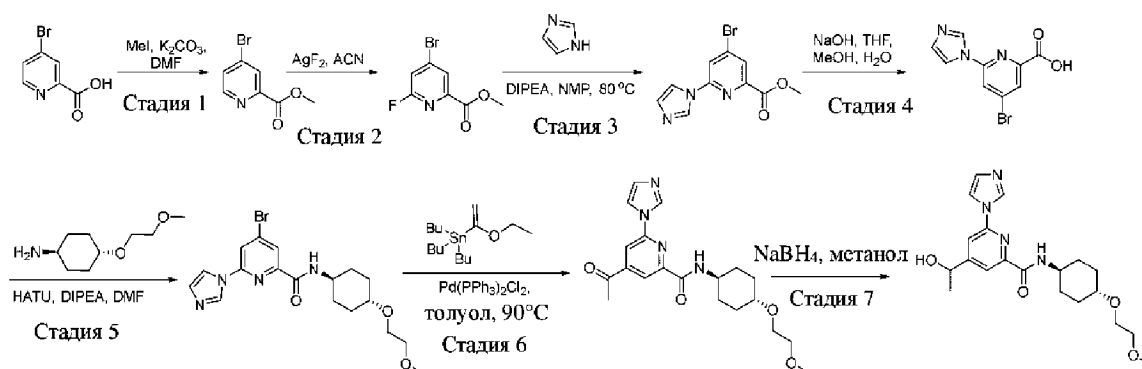
Стадия 5. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(метилтио)пиколинамид



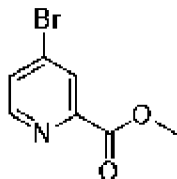
В перемешиваемый раствор 4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (100 мг, 0,236 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли тиометоксид натрия (33,13 мг, 0,47 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 6 ч., реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью DCM (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (способ A). Полученную фракцию концентрировали с получением водной фазы, добавляли DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO₃. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 34% (32 мг, камедообразное твердое вещество), **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,29-8,28 (m, 1H), 7,77 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 391,0 (M+H), Rt. 1,23 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,53 мин.

Пр. 38. 4-(1-Гидроксиэтил)-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



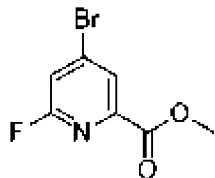


Стадия 1. Метил-4-бромпиколинат



В перемешиваемый раствор 4-бромпиколиновой кислоты (10 г, 49,50 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли одной порцией K_2CO_3 (20,49 г, 148,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин., затем медленно добавляли MeI (42,17 г, 297,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 ч. в закрытой пробирке. Протекание реакции отслеживали с помощью TLC. После завершения реакционную смесь гасили водой (150 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 77% (8,23 г, белое твердое вещество). **1H ЯМР** (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,61 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,21-8,20 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H). **LCMS:** (способ C) 218,0 (M+H), Rt. 1,33 мин.

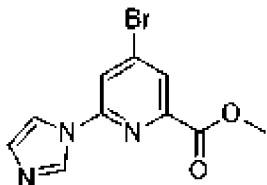
Стадия 2. Метил-4-бром-6-фторпиколинат



В перемешиваемый раствор метил-4-бромпиколината (3,3 г, 15,27 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли одной порцией AgF_2 (6,68 г, 45,83 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакцию отслеживали с помощью TLC. После завершения реакционную смесь гасили 10% водн. раствором $NaHCO_3$ (20 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток

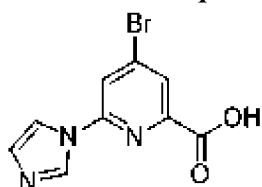
очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход** 34% (1,23 г, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,18-8,17 (m, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H). **LCMS**: (способ C) 233,9 (M+H), Rt. 1,81 мин.

Стадия 3. Метил-4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколинат



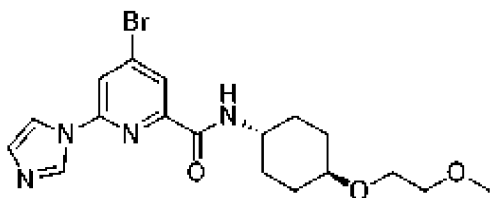
В перемешиваемый раствор метил-4-бром-6-фторпиколината (1,8 г, 7,69 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли имидазол (2,09 г, 30,76 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (4,0 мл, 23,07 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход** 74% (1,6 г, твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,60-8,59 (m, 1H), 8,49 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 3,93 (s, 3H). **LCMS**: (способ A) 283,9 (M+H), Rt. 0,54 мин.

Стадия 4. 4-Бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколиновая кислота



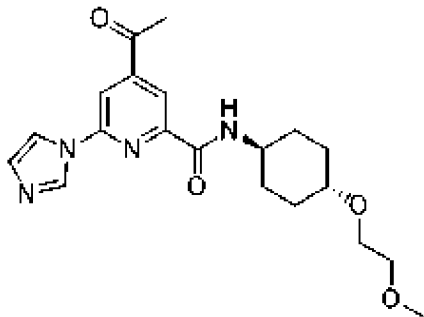
В перемешиваемый раствор метил-4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколината (1,56 г, 5,53 ммоль) в MeOH (9 мл), THF (9 мл) и воде (6 мл) добавляли NaOH (664 мг, 16,59 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC, исходный материал расходовался. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подкисляли 3 н. водн. раствором HCl (20 мл). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход**: 94% (1,39 г, твердое вещество). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,94 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,50-8,49 (m, 1H), 8,32 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H). **LCMS**: (способ B) 270,6 (M+H), Rt. 1,02 мин.

Стадия 5. 4-Бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколиновой кислоты (1,35 г, 5,04 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли DIPEA (2,64 мл, 15,10 ммоль) и HATU (2,87 г, 7,553 ммоль) при к. т. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (1,3 г, 7,55 ммоль) в DMF (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC и разбавляли водой (25 мл) после завершения. Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 52% (1,2 г, желтое твердое вещество). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,98 (s, 1H), 8,62 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,39 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,04 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,23 (s, 4H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H). LCMS: (способ C) 425,0 (M+H), Rt. 1,21 мин.

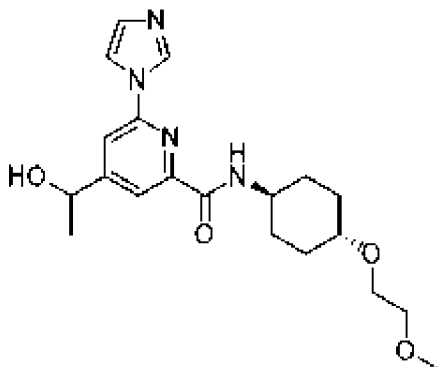
Стадия 6. 4-Ацетил-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-этоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



Продували смесь 4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-этоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (400 мг, 0,95 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)олова (409 мг, 1,13 ммоль) в толуоле (8 мл) при к. т. газообразным азотом в течение 5 мин. Затем добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28,9 мг, 0,04 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью TLC и наблюдали полное превращение исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью DCM (20 мл). Растворитель выпаривали в вакууме и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 87% (320 мг, желтое твердое вещество). ¹H

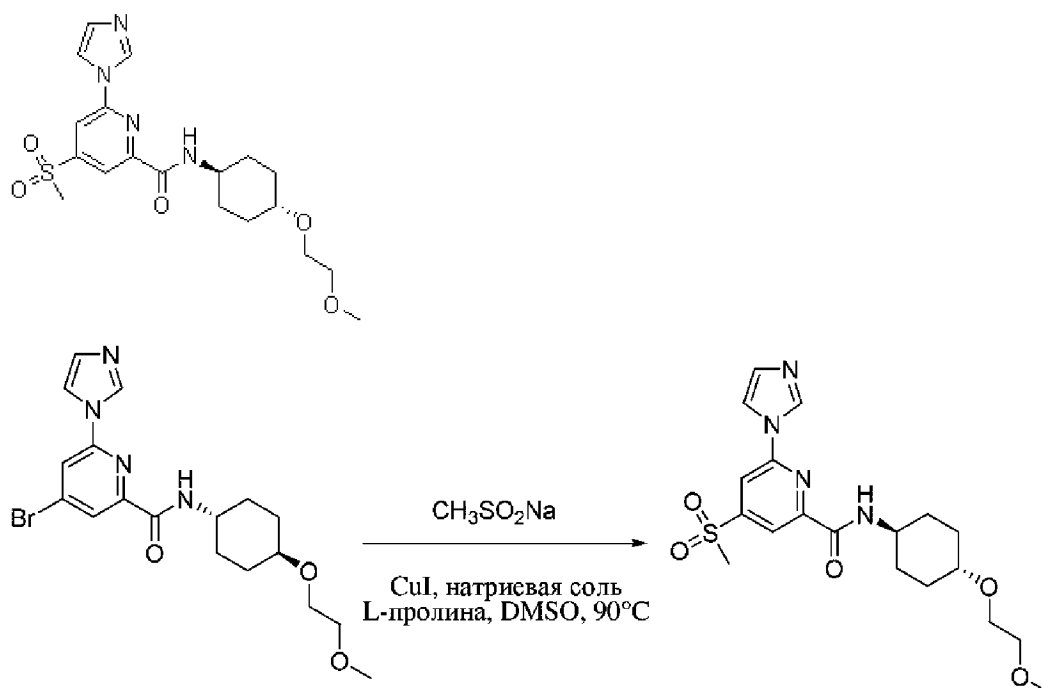
ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,05 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,40-8,39 (m, 1H), 8,34 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H). **LCMS**: (способ С) 387,2 (M+H), Rt. 1,04 мин.

Стадия 7. 4-(1-Гидроксиэтил)-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



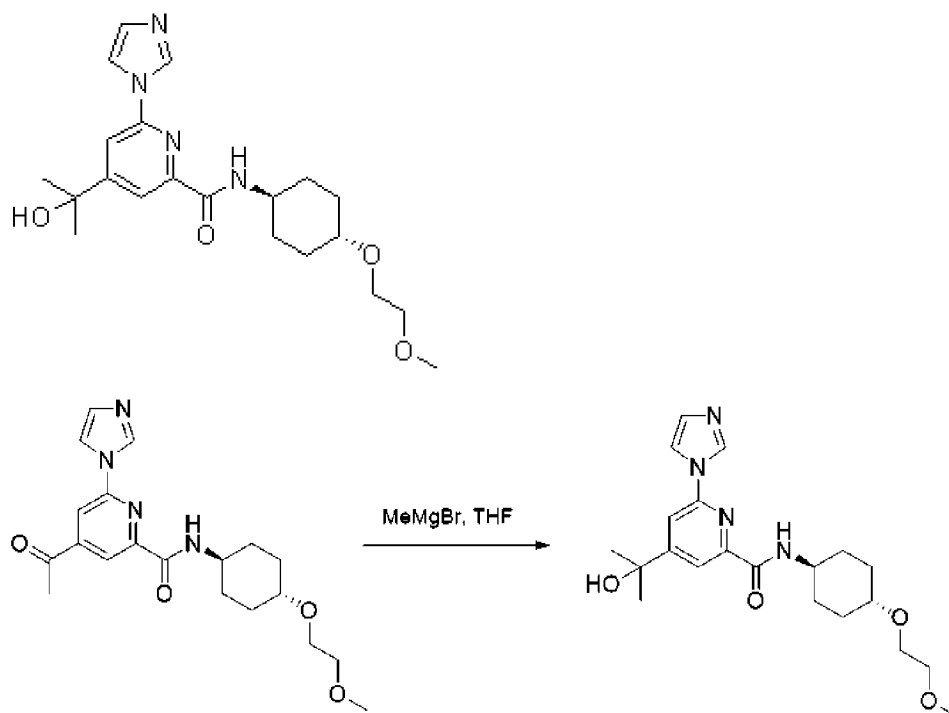
В перемешиваемый раствор 4-ацетил-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (110 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (5 мл) медленно добавляли NaBH₄ (16,20 мг, 0,43 ммоль) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакцию отслеживали с помощью TLC и наблюдали полное превращение исходного материала. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (2 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл), перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли DCM (10 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Смесь экстрагировали с помощью DCM (2 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой с последующим промыванием соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали in vacuo и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM в качестве градиента) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход**: 38% (42,0 мг, камедообразное твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,53 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,25-8,24 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,64 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,89-4,87 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,24 (s, 4H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,31-1,21 (m, 2H). **LCMS**: (способ А) 389,3 (M+H), Rt. 1,26 мин. **HPLC**: (способ С) Rt. 4,01 мин.

Пр. 39. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-(метилсульфонил)пиколинамид



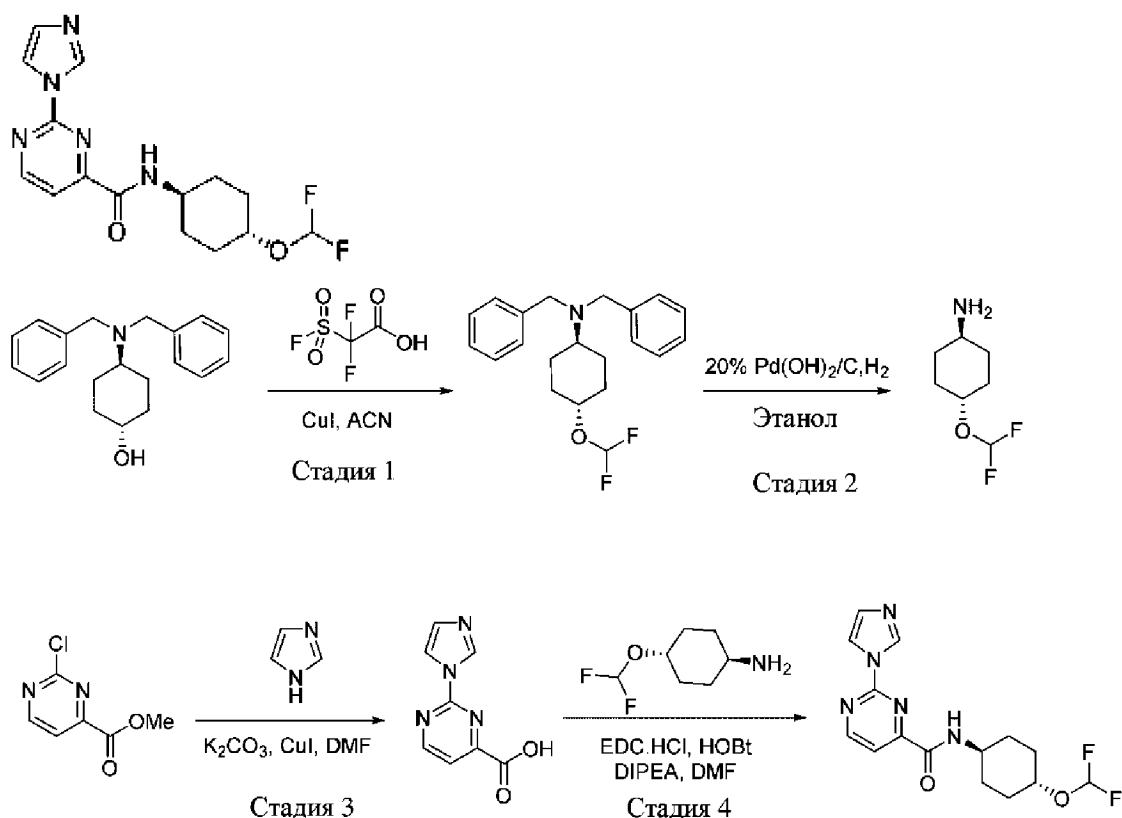
В перемешиваемый раствор 4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (150 мг, 0,35 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли метансульфинат натрия (54,25 мг, 0,53 ммоль), CuI (6,73 мг, 0,03 ммоль) и L-пролинат натрия (9,73 мг, 0,07 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью DCM (3 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученные фракции концентрировали с получением водной фазы, добавляли DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO₃. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 27% (41,5 мг, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,08-9,07 (m, 1H), 8,73 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,46 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,41-8,40 (m, 1H), 8,29 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,21-7,20 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 5H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H). **LCMS:** (способ С) 423,0 (M+H), Rt. 1,24 мин. **HPLC:** (способ В) Rt. 4,20 мин.

Пр. 40. 4-(2-Гидроксипропан-2-ил)-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид

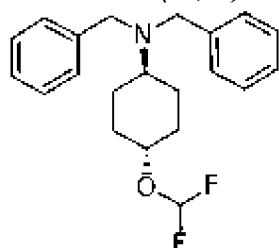


В перемешиваемый раствор 4-ацетил-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (200 мг, 0,52 ммоль) в сухом THF (5 мл) добавляли по каплям MeMgBr (0,51 мл, 1,55 ммоль, 3 М раствор в THF) при -40°C в течение периода, составляющего 5 мин. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Реакцию отслеживали с помощью TLC. После завершения реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли насыщ. водн. раствор NH_4Cl (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли DCM (20 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Органическую фазу промывали водой с последующим промыванием солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , растворитель выпаривали in vacuo с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM в качестве градиенте) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 27% (56 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,95 (s, 1H), 8,53 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,28-8,27 (m, 1H), 8,10 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,31-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 403,2 (M+H), Rt. 1,18 мин. **HPLC:** (способ B) Rt. 4,23 мин.

Пр. 41. N-((1R,4R)-4-(Дифторметокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид



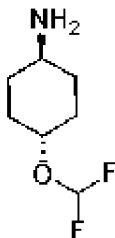
Стадия 1. (1*r*,4*r*)-N, N-Дибензил-4-(дифторметокси)циклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1*r*,4*r*)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (2,03 г, 6,87 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли CuI (261 мг, 1,37 ммоль) при к. т. Затем реакционную массу нагревали до 45°C. При данной температуре добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (2,57 мл, 24,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 45°C. Через 1 ч. с помощью TLC показывали непрореагировавший (1*r*,4*r*)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ол. Добавляли дополнительную порцию 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (1,15 мл, 11,19 ммоль) при 45°C и реакционную смесь перемешивали при 45°C еще в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток медленно разбавляли водой (30 мл), 10% водн. раствором NaHCO₃ (30 мл) и с помощью EtOAc (100 мл) при непрерывном перемешивании. Суспензию фильтровали через слой целита. Слои фильтрата разделяли. Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл) с последующим промыванием водой (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью очистки с нормальной фазой на Grace с применением силикагеля (100-200 меш, 2-5% EtOAc/петролейный эфир) с

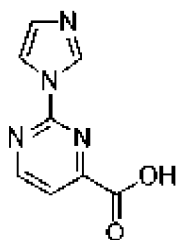
получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 51% (1,21 г, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,35-7,18 (m, 10H), 6,67 (t, J=76,8 Гц, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,57 (s, 4H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 2H), **LCMS:** (способ D) 346,5 (M+H), Rt. 2,74 мин.

Стадия 2. (1r,4r)-4-(Дифторметокси)циклогексан-1-амин



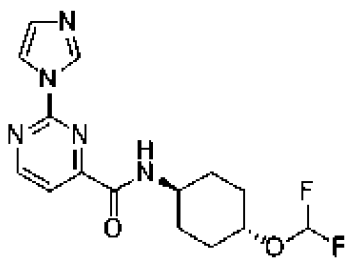
В перемешиваемый раствор (1r,4r)-N, N-дибензил-4-(дифторметокси)циклогексан-1-амин (610 мг, 1,76 ммоль) в чистом этаноле (6 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (60 мг, 20%) при к. т. и смесь перемешивали в течение 16 ч. в атмосфере водорода (реакция с баллоном) при к. т. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью MeOH (50 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме и остаток подвергали совместной перегонке с толуолом (2 × 20 мл) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 72% (210 мг, бесцветная жидкость). **LCMS:** (способ A) 166,2 (M+H), 1,15 мин.

Стадия 3. 2-(1H-Имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота



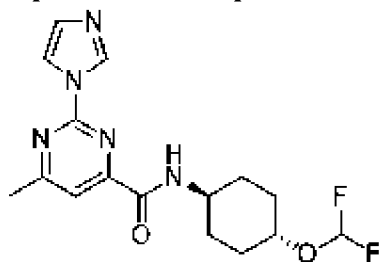
Дегазировали перемешиваемый раствор метил-2-хлорпиримидин-4-карбоксилата (510 мг, 2,95 ммоль) и 1H-имидазола (612 мг, 8,86 ммоль) в DMF (5 мл) газом в течение 5 мин. при к. т., после чего добавляли карбонат калия (1,22 г, 8,86 ммоль) с последующим добавлением CuI (56,2 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и слой целита промывали 10% раствором MeOH в DCM (20 мл) с последующим промыванием с помощью MeOH (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), подкисляли с помощью HCl в 1,4-диоксане (4 M, 5 мл) и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли. **Выход:** 98% (550 мг, желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ C) 191,1 (M+H), Rt. 0,43 мин.

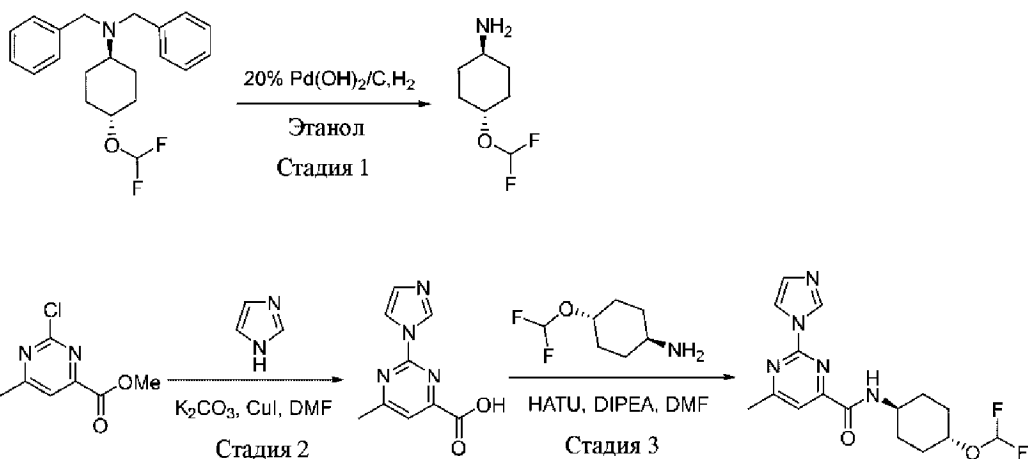
Стадия 4. N-((1r,4r)-4-(Дифторметокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид



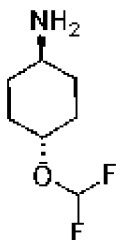
В перемешиваемый раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (195 мг, 1,02 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли EDC•HCl (294 мг, 1,53 ммоль), HOBT (207 мг, 1,53 ммоль) и DIPEA (0,47 мл, 2,56 ммоль) в атмосфере азота. Затем добавляли (1R,4R)-4-(дифторметокси)циклогексан-1-амин (203 мг, 1,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (50 мл). Полученный органический раствор промывали водой (2 × 20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью очистки с обращенной фазой на Grace (способ А). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью 10% MeOH/DCM (30 мл) и промывали 10% водн. раствором NaHCO₃ (10 мл) с последующим промыванием водой (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и, наконец, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 42% (145,33 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): 9,07-9,06 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,23-8,22 (m, 1H), 7,92 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 6,76 (t, J=76,8 Гц, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 4H), **LCMS:** (способ А) 337,9 (M+H), Rt. 1,92 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 2,63 мин.

Пр. 42. N-((1R,4R)-4-(Дифторметокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид



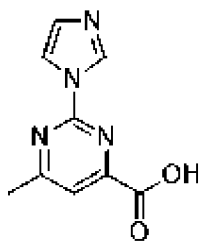


Стадия 1. (1R,4R)-4-(Дифторметокси)циклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1R,4R)-N, N-дибензил-4-(дифторметокси)циклогексан-1-амин (610 мг, 1,76 ммоль) в чистом этаноле (6 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (61 мг, 20%) при к. т. и смесь перемешивали в течение 16 ч. в атмосфере водорода (реакция с баллоном) при к. т. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью MeOH (100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и остаток подвергали совместной перегонке с толуолом (2 × 50 мл) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** неочищенное вещество (310 мг, бесцветная жидкость). **LCMS:** (способ А) 166,2 (M+H), Rt. 1,16 мин.

Стадия 2. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоновая кислота

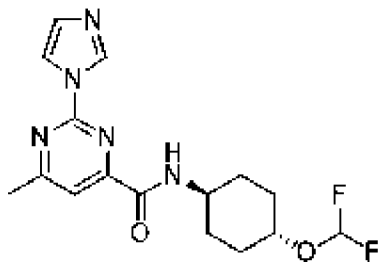


Дегазировали перемешиваемый раствор 2-хлор-6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (210 мг, 1,12 ммоль) и 1H-имидазола (233 мг, 3,37 ммоль) в DMF (3 мл) при к. т. газом в течение 5 мин., после чего добавляли карбонат калия (466 мг, 3,37 ммоль) с последующим добавлением CuI (21,4 мг, 0,11 ммоль) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и слой промывали метанолом (20 мл) и водой (10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и затем подкисляли с помощью HCl в 1,4-диоксане (5 мл, 4 M). Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде

гидрохлоридной соли. **Выход:** Неочищенное вещество (220 мг, желтое твердое вещество).

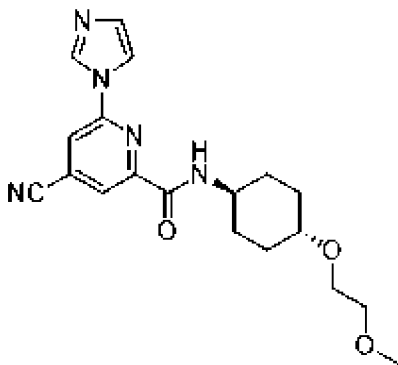
LCMS: (способ C) 205,1 (M+H), Rt. 0,40 мин.

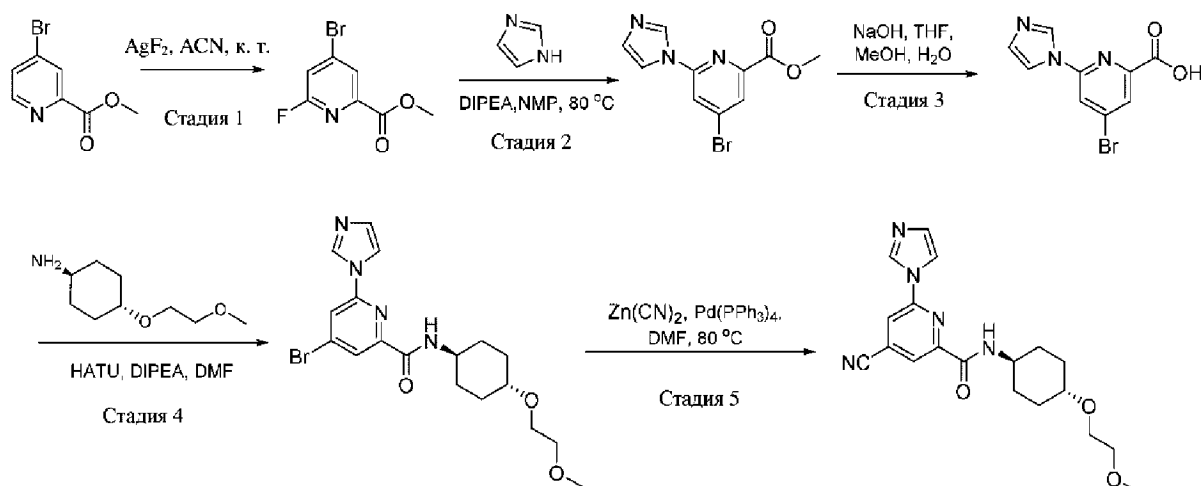
Стадия 3. N-((1*r*,4*r*)-4-(Дифторметокси)циклогексил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксами́д



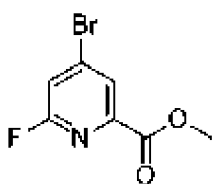
В перемешиваемый раствор 2-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (210 мг, 1,02 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C добавляли HATU (585 мг, 1,54 ммоль) и DIPEA (0,47 мл, 2,57 ммоль) в атмосфере азота. Затем добавляли (1*r*,4*r*)-4-(дифторметокси)циклогексан-1-амин (203 мг, 1,23 ммоль) и реакцию перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) реакцию смесь разбавляли водой (30 мл) и затем экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (50 мл). Полученный органический раствор промывали водой (3 × 30 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью очистки с обращенной фазой. Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с помощью 10% MeOH/DCM (50 мл) и промывали 10% водн. раствором NaHCO₃ (15 мл) с последующим промыванием водой (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и, наконец, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 39% (140,69 мг, бледно-желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): 8,94 (s, 1H), 8,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,95-6,76 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 4H). **LCMS:** (способ D) 352,2 (M+H), Rt. 2,03 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,89 мин.

Пр. 43. 4-Циано-6-(1*H*-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



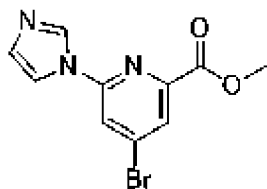


Стадия 1. Метил-4-бром-6-фторпириколинат



В перемешиваемый раствор метил-4-бромпириколината (10,0 г, 46,29 ммоль) в ацетонитриле (90 мл) добавляли одной порцией AgF_2 (20,0 г, 138,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакцию отслеживали с помощью TLC и гасили 10% водн. раствором NaHCO_3 (20 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 38% (4,13 г, белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,18-8,17 (m, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H). **LCMS:** (способ C) 234,0 (M+H), 236,0 (M+H), Rt. 1,61 мин.

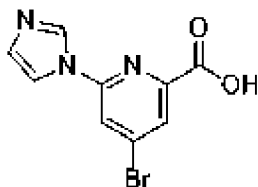
Стадия 2. Метил-4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пириколинат



В перемешиваемый раствор метил-4-бром-6-фторпириколината (4,1 г, 17,51 ммоль) в NMP (30 мл) добавляли имидазол (4,76 г, 70,08 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (9,1 мл, 52,56 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью LCMS. После завершения реакционную смесь гасили водой (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный

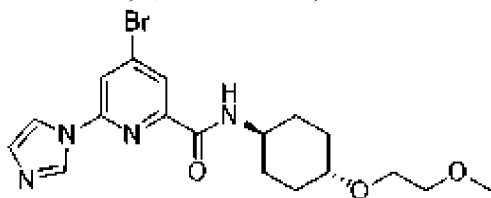
остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 55% (2,76 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,60-8,59 (m, 1H), 8,49 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 3,93 (s, 3H). **LCMS:** (способ A) 284,0 (M+H), Rt. 1,88 мин.

Стадия 3. 4-Бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколиновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколината (2,71 г, 9,60 ммоль) в MeOH (18 мл), THF (18 мл) и воде (12 мл) добавляли NaOH (1,15 г, 28,88 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC, исходный материал расходовался. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подкисляли с помощью раствора HCl (20 мл, 3 н.). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 88% (2,27 г, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,61 (bs, 1H), 8,67 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,46 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,09-8,08 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H). **LCMS:** (способ D) 268,0 и 270,0 (M+H), Rt. 0,98 мин.

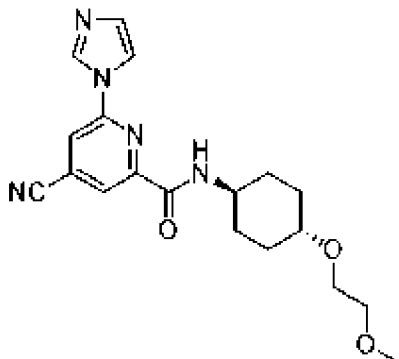
Стадия 4. 4-Бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)пиколиновой кислоты (2,30 г, 8,58 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIPEA (4,50 мл, 25,74 ммоль) и HATU (4,89 г, 12,87 ммоль) при к. т. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (2,2 г, 12,87 ммоль) в DMF (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC и разбавляли водой (25 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 66% (2,4 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,62 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,39 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,04 (d, J=1,5 Гц, 1H),

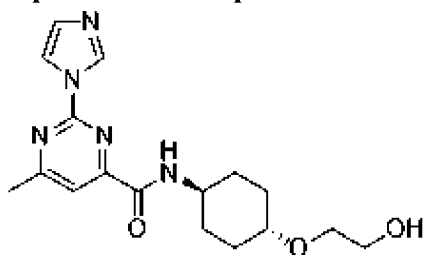
7,17 (s, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 4H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 425,0 (M+H), Rt. 1,01 мин.

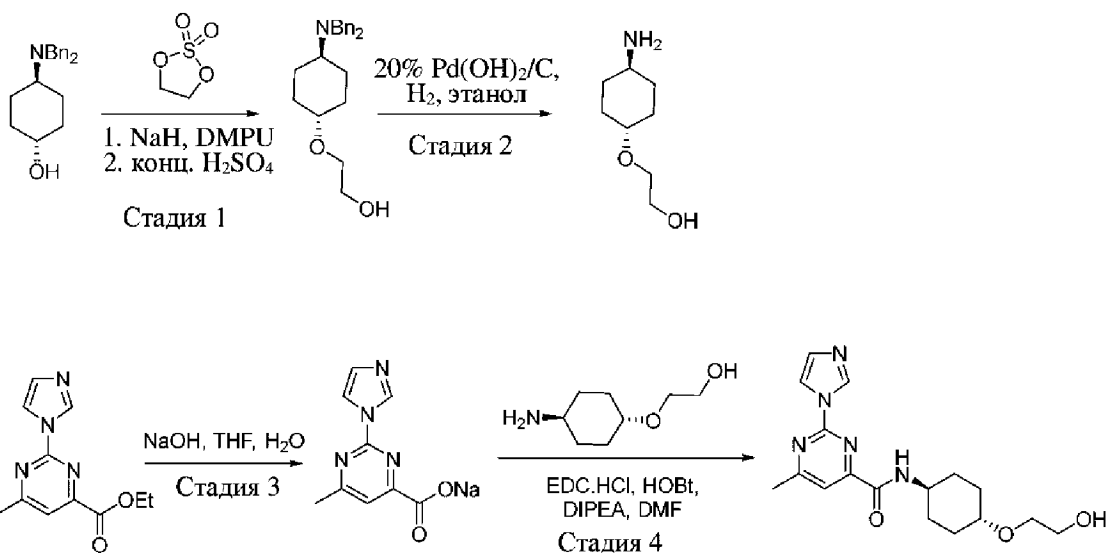
Стадия 5. 4-Циано-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



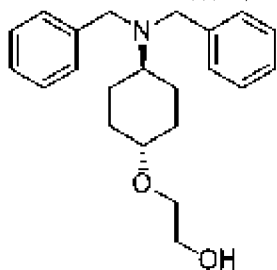
В смесь 4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (150 мг, 0,35 ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (63,0 мг, 0,53 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (41,0 мг, 0,035 ммоль) при к. т. и реакционную смесь продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. После завершения (реакцию отслеживали с помощью LCMS) реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью DCM (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью препаративной HPLC (способ A). Полученные фракции концентрировали. К остаточной водной фазе добавляли DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 44% (60 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,01 (s, 1H), 8,69 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 8,24 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ D) 370,1 (M+H), Rt. 1,75 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,16 мин.

Пр. 44. N-((1r,4r)-4-(2-Гидроксиэтокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксаимид





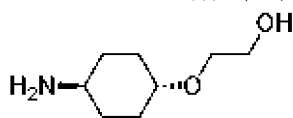
Стадия 1. 2-(((1r,4r)-4-(Дибензиламино)циклогексил)окси)этан-1-ол



В перемешиваемый раствор (1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (2,10 г, 7,10 ммоль) в DMPU (20 мл) при 0°C добавляли NaH (60% суспензия, 355 мг, 8,88 ммоль) с последующим добавлением 1,3,2-диоксатиолан-2,2-диоксида (1,14 г, 8,88 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Через 16 ч. с помощью TLC показали непрореагировавший (1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ол. Добавляли дополнительные порции NaH (60% суспензия, 355 мг, 8,88 ммоль) с последующим добавлением 1,3,2-диоксатиолан-2,2-диоксида (1,14 г, 8,88 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC и LCMS. После полного израсходования исходного материала реакцию смесь гасили путем добавления воды (2,5 мл) и конц. H₂SO₄ (2,5 мл) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч. при 70°C. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC и LCMS. После завершения реакцию смесь разбавляли 10% водн. раствором NaHCO₃ (50 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл) с последующим промыванием водой (2 × 50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с нормальной фазой на Grace с применением силикагеля (100-200 меш, 20-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 50% (1,22 г, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,34-7,27 (m, 8H), 7,22-7,18 (m, 2H), 4,52-4,49 (m, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,45-3,34 (m, 4H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 2H). **LCMS:**

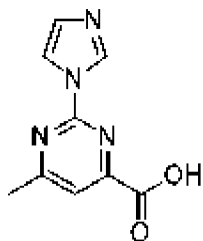
(способ А) 340,9 (M+H), Rt 1,70 мин.

Стадия 2. 2-(((1r,4r)-4-Аминоциклогексил)окси)этан-1-ол



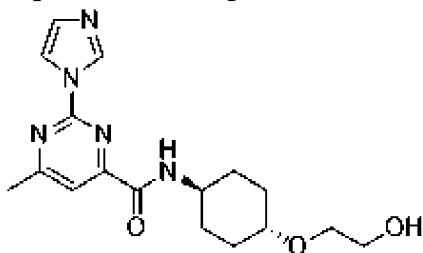
В перемешиваемый раствор 2-(((1r,4r)-4-(добензиламино)циклогексил)окси)этан-1-ола (1,21 г, 3,56 ммоль) в чистом этаноле (50 мл) при к. т. добавляли Pd(OH)₂/C (150 мг, 20 вес. %) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере водорода. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали метанолом (100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** неочищенное вещество (612 мг, бесцветная жидкость). **LCMS:** (способ А), 160,2 (M+H), Rt. 0,58 мин., 59,16% (ELSD), и Rt. 0,51 мин.

Стадия 3. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор этил-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксилата (975 мг, 4,19 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (7,25 мл) и воды (2,5 мл) при к. т. добавляли NaOH (184 мг, 4,61 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) 1,4-диоксан концентрировали в вакууме. К этому остатку добавляли воду (15 мл) и водный слой промывали с помощью DCM (2 × 10 мл). Водный слой разделяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергали совместной перегонке с толуолом (2 × 10 мл) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 92% (870 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,60 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,11 (s, 1H). **LCMS:** (способ В) 205,3 (M+H), Rt. 0,88 мин.

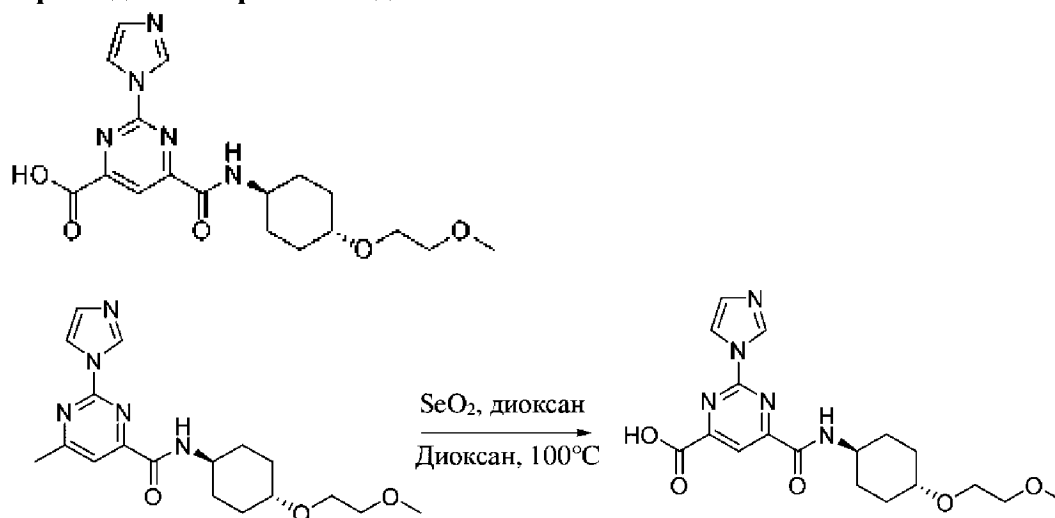
Стадия 4. N-(((1r,4r)-4-(2-Гидроксиэтокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксилата натрия (205 мг, 0,90 ммоль) в DMF (3 мл) при к. т. добавляли DIPEA (0,15

мл, 0,90 ммоль), HOBt (183 мг, 1,35 ммоль), EDC•HCl (347 мг, 1,81 ммоль) с последующим добавлением 2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)этан-1-ола (144 мг, 0,90 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Полученный органический раствор промывали 10% водн. раствором NaHCO₃ (10 мл) и водой (2 × 10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC. Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл) с последующим промыванием водой (2 × 10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 41% (121,1 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,94-8,93 (m, 1H), 8,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 4H), 3,29- 3,23 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 346,0 (M+H), Rt. 1,54 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 1,83 мин.

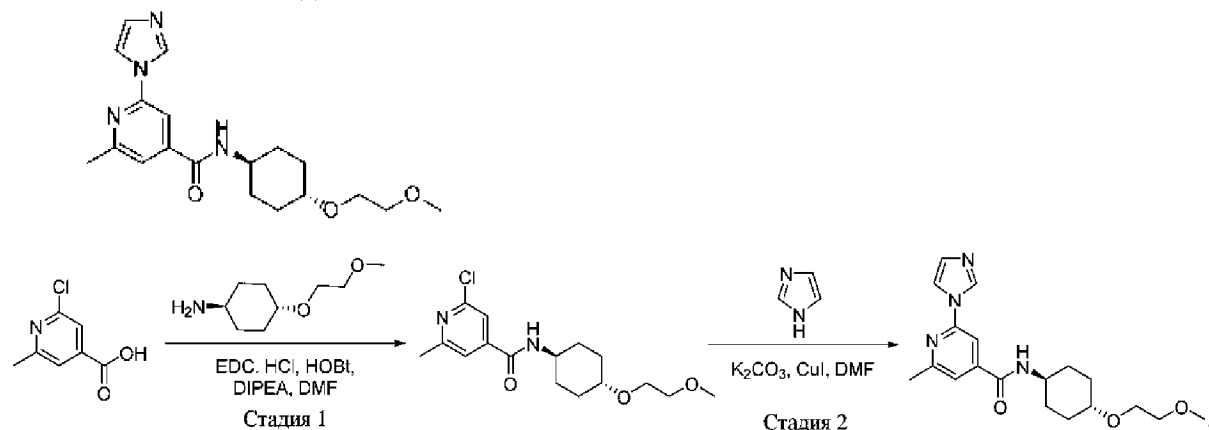
Пр. 45. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксаимид



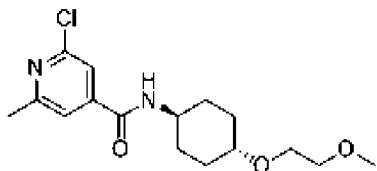
В смесь 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамида (1,0 г, 2,78 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли SeO₂ (1,08 г, 9,73 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC, с помощью TLC показывали 10% превращение. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный неочищенный остаток разбавляли с помощью EtOAc (50,0 мл). Полученную смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью EtOAc (15,0 мл) и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC. Полученные фракции концентрировали с получением водной фазы, добавляли DCM и

затем нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу промывали соевым раствором, водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 7% (70,0 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, MeOD): δ 9,47 (s, 1H), 8,93 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 4H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 390,3 ($M+H$), Rt. 1,11 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 1,77 мин.

Пр. 46. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилизоникотинамид

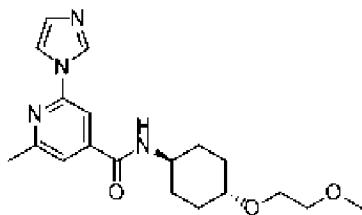


Стадия 1. 2-Хлор-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилизоникотинамид



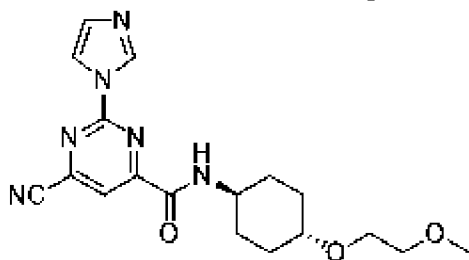
В перемешиваемый раствор 2-хлор-6-метилизоникотиновой кислоты (210 мг, 1,22 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C добавляли EDC·HCl (351,9 мг, 1,83 ммоль), HOBT (248 мг, 1,83 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,53 мл, 3,05 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Затем добавляли (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (212 мг, 1,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Полученный органический раствор промывали 10% водн. раствором NaHCO_3 (15 мл) с последующим промыванием водой (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с применением силикагеля (100-200 меш, 50% - 70% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 37% (151 мг, желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ А) 327,0 ($M+H$), Rt 2,09 мин.

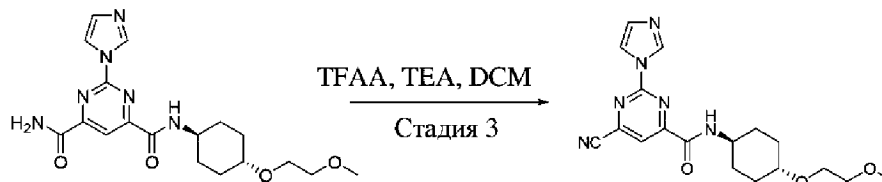
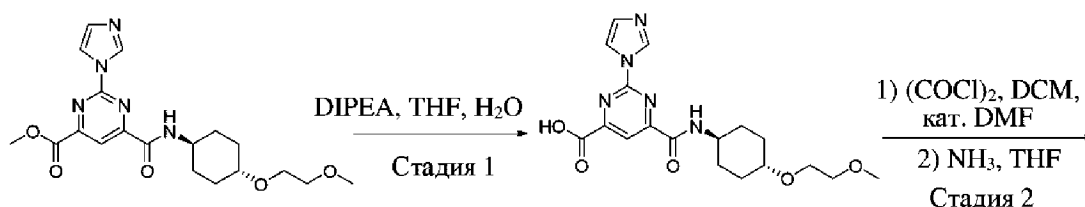
Стадия 2. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-

метилизоникотинамид

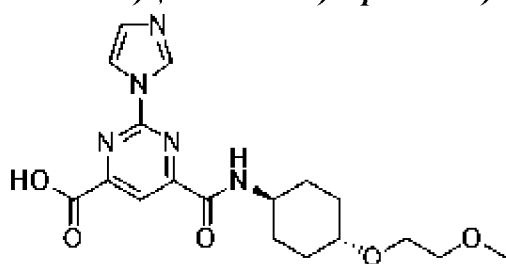
Продували перемешиваемый раствор 5-хлор-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-7-карбоксамида (145 мг, 0,44 ммоль) и 1*H*-имидазола (90,6 мг, 1,33 ммоль) в DMF (3 мл) газообразным азотом в течение 5 мин. Добавляли K₂CO₃ (183 мг, 1,33 ммоль) с последующим добавлением CuI (8,4 мг, 0,04 ммоль) при к. т. и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит и промывали 5% раствором MeOH в DCM (50 мл). Объединенный органический слой промывали 10% водн. раствором NaHCO₃ (20 мл) и водой (2 × 15 мл) и затем концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC. Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали 10% водн. раствором NaHCO₃ (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и, наконец, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 28% (45,48 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,54 (s, 1H), 8,49 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 4H). **LCMS:** (способ A) 359,0 (M+H), Rt. 1,69 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,23 мин.

Пр. 47. 6-Циано-2-(1*H*-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



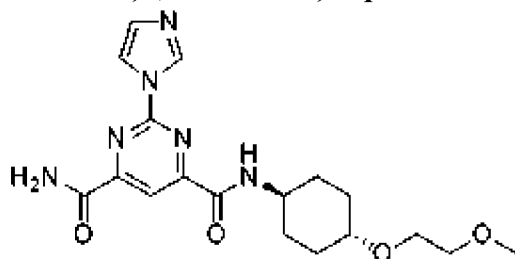


Стадия 1. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-6-(((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)карбамоил)пиримидин-4-карбоновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-(((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)карбамоил)пиримидин-4-карбоксилата (800 мг, 1,98 ммоль) в смеси THF:вода (1:1, 8 мл) добавляли DIPEA (768,82 мг, 5,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакцию отслеживали с помощью TLC. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Водный слой выпаривали в вакууме с получением полученного неочищенного продукта, который применяли как таковой на следующей стадии. **Выход** 52% (0,4 г, бледно-коричневое твердое вещество). **LCMS:** (способ C) 390,1 (M+H), Rt. 0,93 мин.

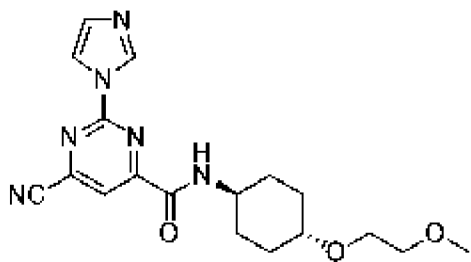
Стадия 2. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)карбамоил)пиримидин-4,6-дикарбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-(((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)карбамоил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,4 г, 1,02 ммоль) в DCM (4 мл), содержащий каталитическое количество DMF (0,05 мл), медленно добавляли (COCl)₂ (0,12 мл, 1,33 ммоль) при 0°C и реакционную смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакцию отслеживали с

помощью TLC. После расходования исходного материала реакционную смесь обрабатывали раствором NH_3 в THF (40 мл, 10 об.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью DCM (20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое применяли как таковое на следующей стадии. **Выход:** 100% (0,4 г, коричневое твердое вещество). **LCMS:** (способ C) 389,1 (M+1), Rt. 1,08 мин.

Стадия 3. 6-Циано-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



В

смесь

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-

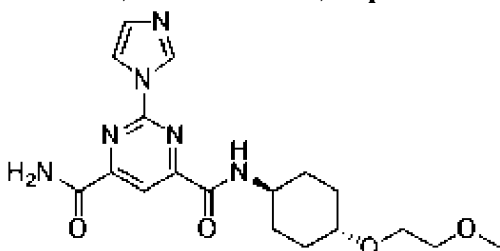
метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4,6-дикарбоксамид (400 мг, 1,03 ммоль) в DCM (4,0 мл) при -20°C медленно добавляли TEA (0,28 мл, 2,06 ммоль) с последующим добавлением TFAA (0,18 мл, 1,32 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакцию отслеживали с помощью TLC. После поглощения исходного материала реакционную смесь медленно гасили ледяной водой (15 мл) и разбавляли с помощью DCM (20,0 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. при к. т., слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×15 мл). Объединенный органический слой промывали 10% водн. NaHCO_3 (10,0 мл), соевым раствором (10,0 мл), водой (10,0 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральный способ, ACN-вода) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 29% (110 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,03 (s, 1H), 8,97 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 371,0 (M+H), Rt. 1,60 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,22 мин.

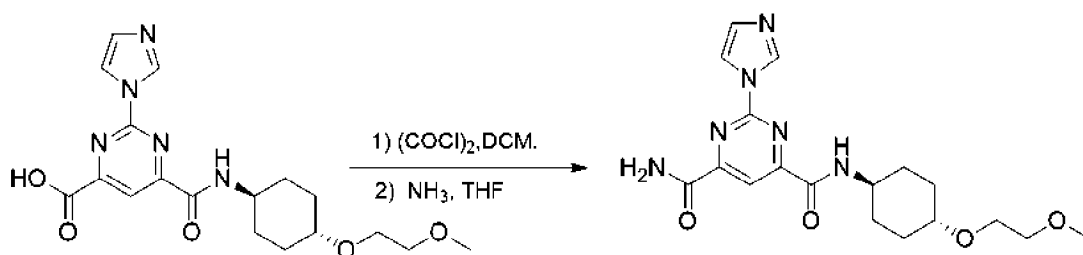
Пр.

48.

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-

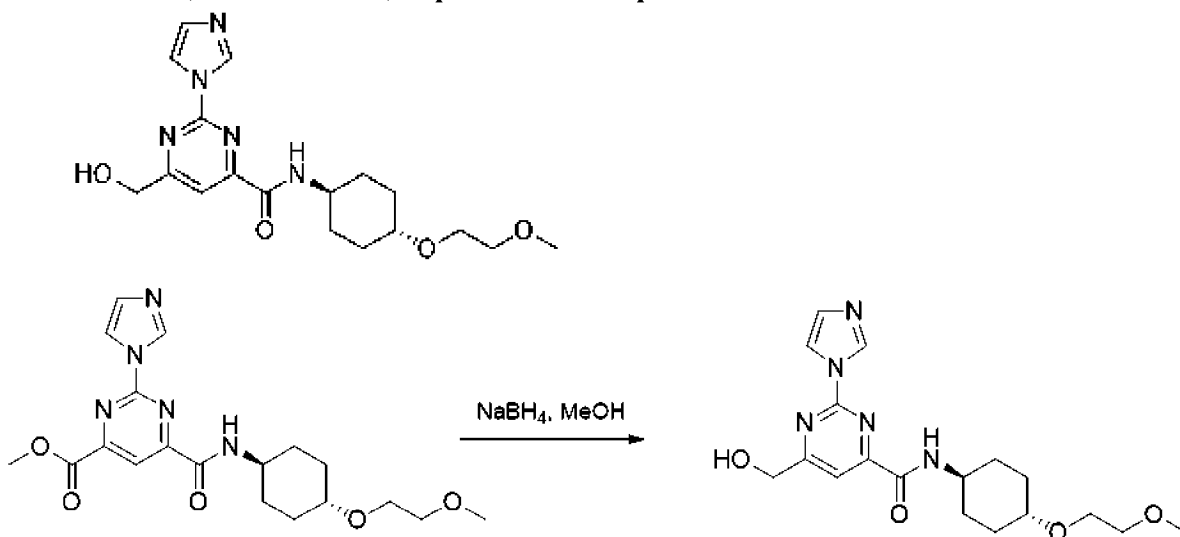
метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4,6-дикарбоксамид





В смесь 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-(((1R,4R)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)карбамоил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,13 ммоль) в DCM (1,0 мл) при 0°C медленно добавляли (COCl)₂ (0,02 мл, 0,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакцию отслеживали с помощью TLC. После расходования исходного материала реакционную смесь обрабатывали раствором NH₃ в THF (1,0 мл, 0,5 М) при к. т. и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 40% (20,0 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,23-9,22 (m, 1H), 8,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,56-8,55 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,07-2,05 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 389,3 (M+H), Rt. 1,17 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 1,89 мин.

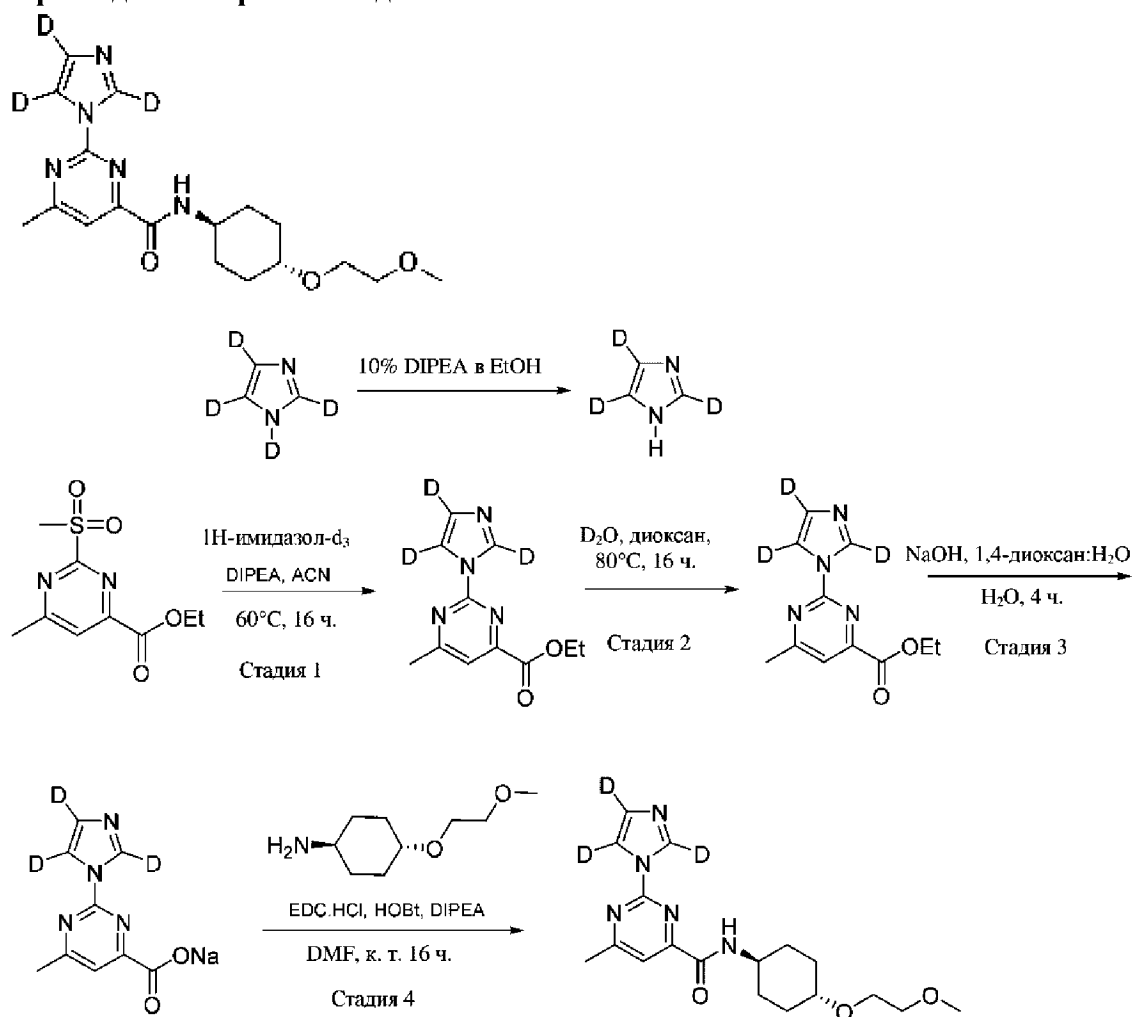
Пр. 49. 6-(Гидроксиметил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(((1R,4R)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)карбамоил)пиримидин-4-карбоксамид



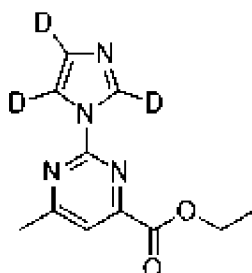
В суспензию метил-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-(((1R,4R)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)карбамоил)пиримидин-4-карбоксилата (0,8 г, 1,98 ммоль) в MeOH (16 мл) при 0°C медленно добавляли NaBH₄ (98 мг, 2,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После того, как исходный материал расходовался (отслеживали с помощью TLC), реакционную смесь гасили ледяной водой (25 мл) и перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем добавляли EtOAc (40,0 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с

помощью EtOAc (2 × 25 мл). Органическую фазу промывали водой (10 мл) с последующим промыванием солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 54% (400 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 4,68 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H). **LCMS:** (способ D) 376,1 (M+H), Rt. 1,55 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 1,85 мин.

Пр. 50. 2-(1H-Имидазол-1-ил-d₃)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид



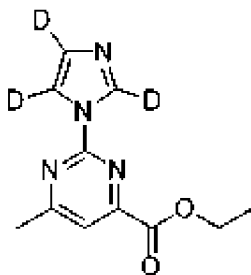
Стадия 1. Этил-2-(1H-имидазол-1-ил-d₃)-6-метилпиримидин-4-карбоксилат



Обрабатывали коммерчески полученный 1H-имидазол-d₄ (500 мг, 6,944 ммоль) с помощью 10% DIPEA в EtOH (4 × 8 мл) и смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергали совместной перегонке с ACN (4 × 8 мл) с получением 1H-имидазол-d₃ (500 мг), который применяли как таковой в следующей реакции.

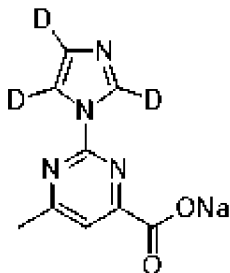
В перемешиваемый раствор 1H-имидазол-d₃ (500 мг, 6,94 ммоль) и этил-6-метил-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-карбоксилата (1,86 г, 7,64 ммоль) в ACN (10 мл) при к. т. добавляли DIPEA (3,0 мл, 17,36 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 14 ч. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток растирали с петролевым эфиром с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 78% (1,28 г, коричневое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, CD₃OD): δ 7,88 (s, 1H), 4,51 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,46 (t, J=7,2 Гц, 3H) (с помощью ¹H ЯМР показали присутствие D2-аналога в следовых количествах). **LCMS:** (способ C) 236,1 (M+H), Rt. 0,93 мин.

Стадия 2. Этил-2-(1H-имидазол-1-ил-d₃)-6-метилпиримидин-4-карбоксилат



Растворяли этил-2-(1H-имидазол-1-ил-d₃)-6-метилпиримидин-4-карбоксилат (1,2 г, 5,10 ммоль), полученный на стадии 1, в смеси D₂O (12 мл) и 1,4-диоксана (4,0 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученное твердое вещество растворяли в EtOAc (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения. **Выход:** 88% (1,06 г, коричневое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, CD₃OD): δ 7,89 (s, 1H), 4,51 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,46 (t, J=7,2 Гц, 3H). **LCMS:** (способ C) 236,1 (M+H), Rt. 1,45 мин.

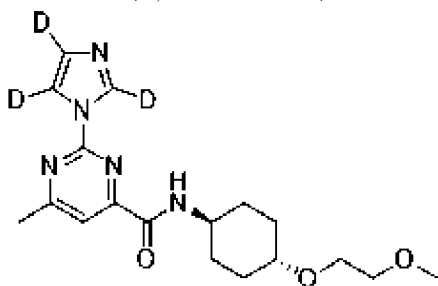
Стадия 3. 2-(1H-Имидазол-1-ил-d₃)-6-метилпиримидин-4-карбоксилат натрия



В перемешиваемый раствор этил-2-(1H-имидазол-1-ил-d₃)-6-метилпиримидин-4-карбоксилата (1,05 г, 4,46 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (7,0 мл) и воды (3,0 мл) при к. т.

добавляли NaOH (196,59 мг, 4,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) 1,4-диоксан выпаривали в вакууме. К полученному осадку добавляли воду (5 мл) и водный слой промывали с помощью DCM (25 мл). Водный слой разделяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергали совместной перегонке с толуолом (3×10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (с помощью ^1H ЯМР показывали присутствие следов D2-аналога). **Выход:** 100% (1,025 г, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,73 (s, 1H), 2,64 (s, 3H). LCMS: (способ A) 208,1 (M+H), Rt. 0,79 мин.

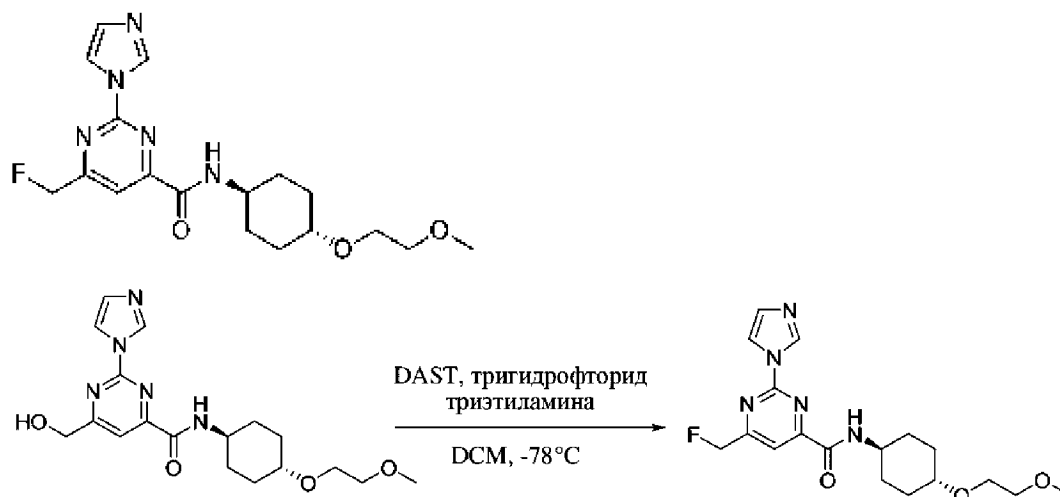
Стадия 4. 2-(1H-Имидазол-1-ил-d3)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксилата натрия (1,0 г, 4,36 ммоль) в DMF (10 мл) при к. т. добавляли DIPEA (0,76 мл, 4,363 ммоль), HOBT (885,1 мг, 6,544 ммоль), EDC•HCl (1,68 г, 8,726 ммоль) и (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (830 мг, 4,80 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), водой (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage Isolera с применением силикагеля (230-400 меш, от 5% до 100% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 55% (960 мг, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,79 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 4H), 2,63 (s, 3 H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 2H). LCMS: (способ C) 363,2 (M+H), Rt. 1,02 мин. HPLC: (способ A) Rt. 2,34 мин. HRMS:

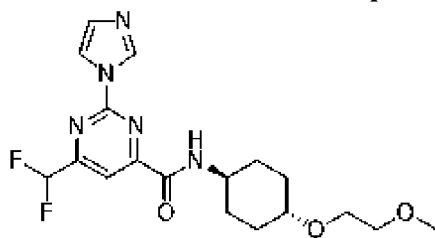
$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ (0%), $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{DN}_5\text{O}_3$ (0,14%), $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{D}_2\text{N}_5\text{O}_3$ (6,74%), $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{D}_3\text{N}_5\text{O}_3$ (91,95%), $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{D}_4\text{N}_5\text{O}_3$ (1,17%).

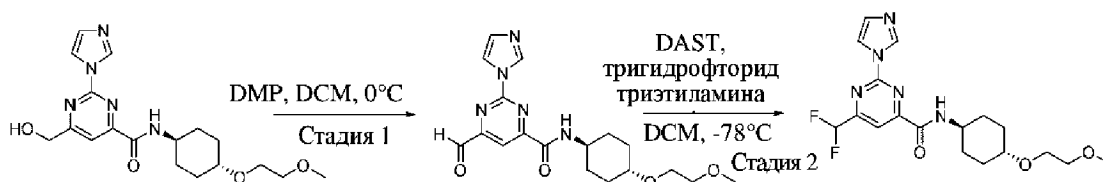
Пр. 51. 6-(Фторметил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



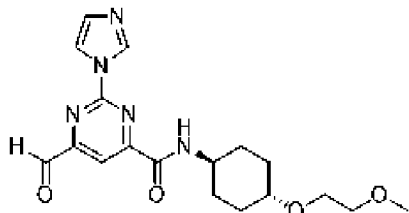
В смесь 6-(гидроксиметил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамида (150 мг, 0,40 ммоль) в DCM (1,5 мл) при -78°C медленно добавляли DAST (161 мг, 1,00 ммоль) с последующим добавлением тригидрофторида триэтиламина (161,0 мг, 1,00 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин., при этом ее отслеживали с помощью TLC. После того, как исходный материал расходовался (что анализировали с помощью TLC), реакционную смесь медленно гасили 10% водн. раствором NaHCO_3 (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем добавляли DCM (20,0 мл) и смесь перемешивали еще в течение 10 мин. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×15 мл). Органическую фазу промывали водой (10,0 мл) с последующим промыванием солевым раствором (10,0 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage Isolera (с применением силикагеля 230-400 меш, с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM в качестве градиента) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 14% (20,61 мг, бледно-желтое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,97 (s, 1H), 8,88 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 2H). **LCMS:** (способ A) 378,0 (M+H), Rt. 1,76 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,22 мин.

Пр. 52. 6-(Дифторметил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамида



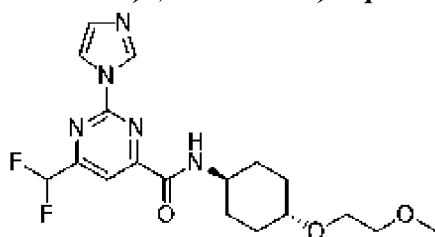


Стадия 1. 6-Формил-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



В смесь 6-(гидроксиметил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамида (450 мг, 1,20 ммоль) в DCM (9,0 мл) при 0°C медленно добавляли перйодинан Десса-Мартина (610,0 мг, 1,44 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакцию отслеживали с помощью TLC, и исходный материал расходовался. Реакционную смесь гасили путем добавления медленно 10% водн. раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 мл) и 10% раствора NaHCO_3 (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин., добавляли DCM (50 мл) и смесь перемешивали еще в течение 10 мин. Слои разделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (35 мл), солевым раствором (35 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 100% (450 мг, бледно-желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ C) 374,0 (M+H), Rt. 1,06 мин.

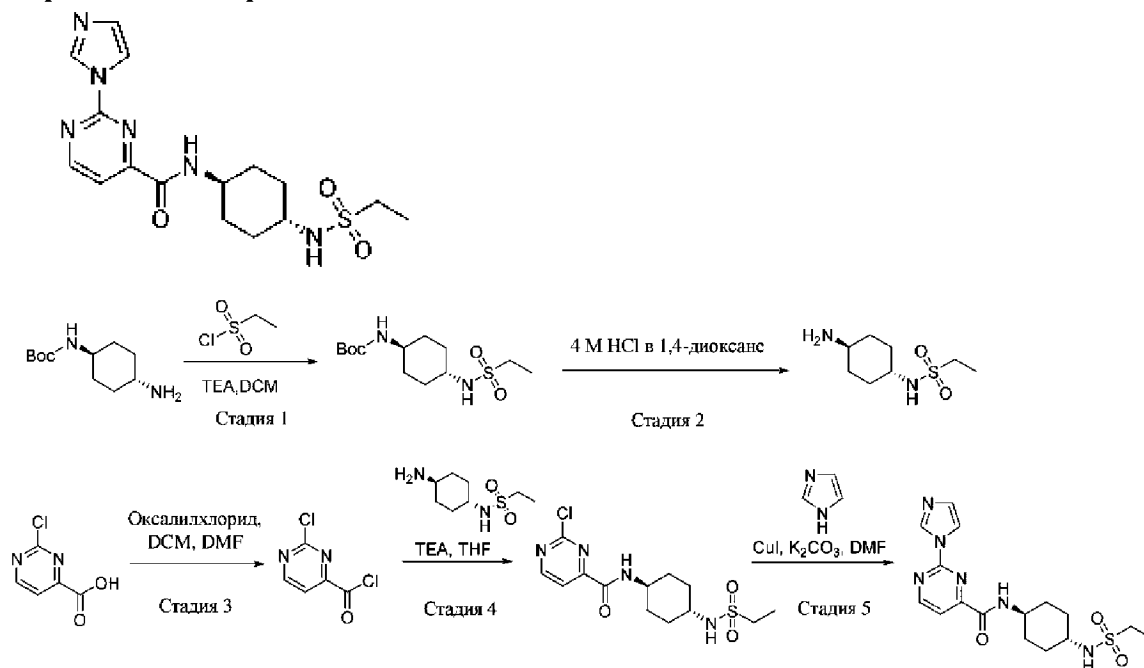
Стадия 2. 6-(Дифторметил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



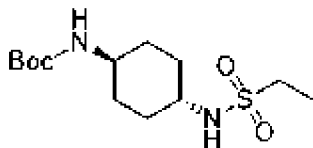
В смесь 6-формил-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамида (450 мг, 1,20 ммоль) в DCM (9,0 мл) медленно добавляли DAST (485,62 мг, 3,01 ммоль) с последующим добавлением тригидрофторида триэтиламина (485,62 мг, 3,01 ммоль) при -78°C и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию отслеживали с помощью TLC. После того, как исходный материал расходовался, реакционную смесь медленно гасили 10% водн. раствором NaHCO_3 (5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. при к. т. и затем добавляли DCM (200 мл), и смесь перемешивали еще в течение 10 мин. Слои разделяли,

водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×15 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой с последующим промыванием солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученные фракции концентрировали с получением водной фазы. К этому остатку добавляли DCM и нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу промывали солевым раствором, водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 6% (27,03 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,00 (s, 1H), 8,94 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,22-8,21 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7, 27-7,00 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,07-2,05 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 396,0 (M+H), Rt. 1,85 мин., **HPLC:** (способ А) Rt. 2,40 мин.

Пр. 53. N-((1*r*,4*r*)-4-(Этилсульфонамидо)циклогексил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид



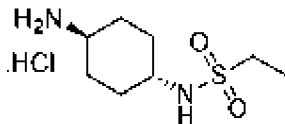
Стадия 1. трет-Бутил-((1*r*,4*r*)-4-(этилсульфонамидо)циклогексил)карбамат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)карбамата (0,5 г, 2,33 ммоль, CAS № 177906-48-8) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (472 мг, 4,66 ммоль) с последующим добавлением этансульфонилхлорида (449 мг, 3,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения (TLC) реакционную смесь гасили водой (20 мл) и суспензию экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали

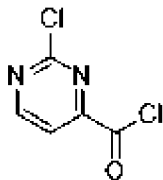
в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 735 мг (белое твердое вещество). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,00 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 3H), 1,90-1,68 (m, 4H), 1,39-1,12 (m, 16H). **LCMS:** (способ А) 207,2 (M-Boc), Rt. 2,00 мин.

Стадия 2. N-((1r,4r)-4-Аминоциклогексил)этансульфонамида гидрохлорид



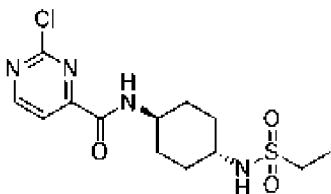
В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-((1r,4r)-4-(этилсульфонамидо)циклогексил)карбамата (335 мг, 1,09 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (0,41 мл, 5,46 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания реакционной смеси при к. т. в течение 4 ч. не наблюдали протекания реакции, что определяли с помощью анализа LCMS неочищенного вещества. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (5 мл), раствор охлаждали до 0°C и затем добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 3 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения (LCMS), реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** (540 мг, желтое твердое вещество). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,20-8,10 (m, 3H), 7,10 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,03-2,89 (m, 3H), 2,05-1,78 (m, 4H), 1,45-1,09 (m, 7H). **LCMS:** (способ А) 207,2 (M+H), Rt. 0,48 мин.

Стадия 3. 2-Хлорпиримидин-4-карбонилхлорид



В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (251 мг, 1,58 ммоль, CAS № 149849-92-3) и одной капли DMF в DCM (5 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (0,40 мл, 4,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. **Выход:** 310 мг (черное камедообразное твердое вещество).

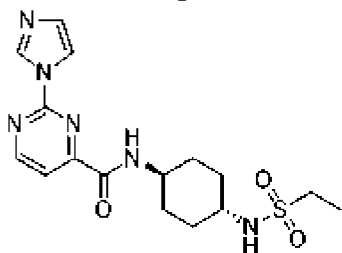
Стадия 4. 2-Хлор-N-((1r,4r)-4-(этилсульфонамидо)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбонилхлорида (306 мг, 1,72

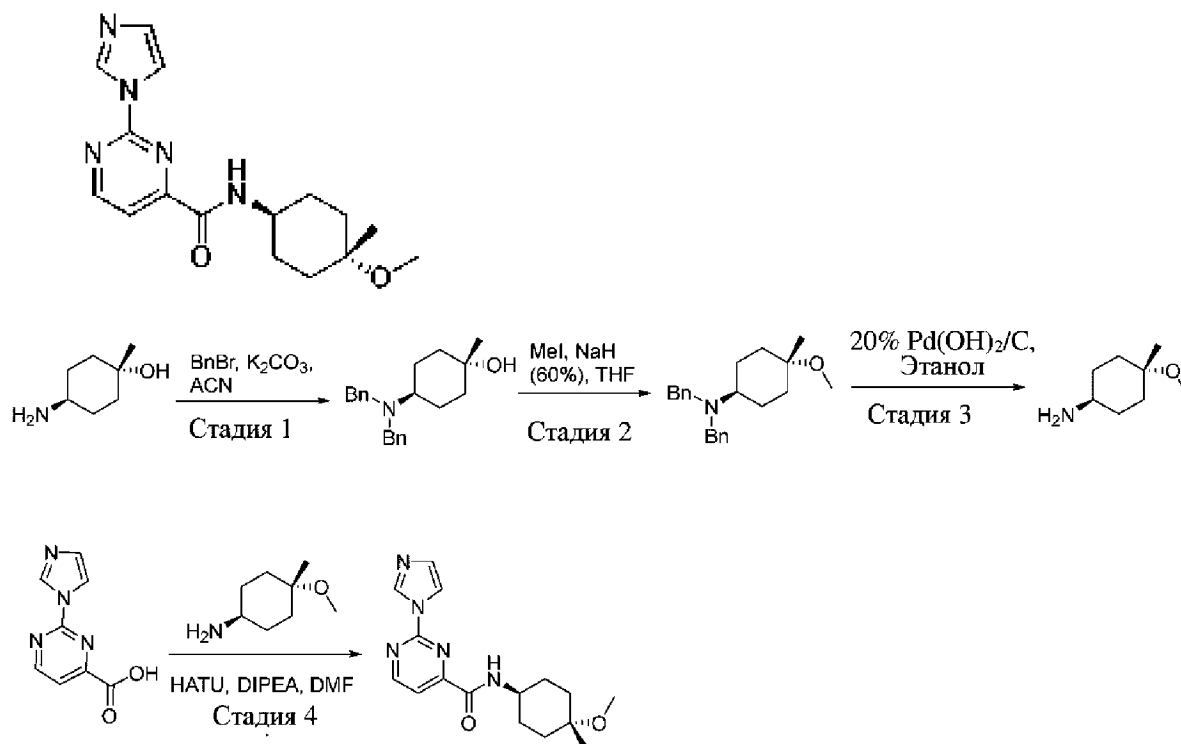
ммоль) и TEA (1,24 мл, 8,64 ммоль) в THF (7 мл) при 0°C добавляли N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)этансульфонамида гидрохлорид (535 мг, 2,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC и гасили водой (50 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью очистки с нормальной фазой на Grace (силикагель 100-200 меш, элюент: от 50% до 80% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 33% (199 мг, желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ A) 347,0 (M+H), Rt. 1,23 мин.

Стадия 5. N-((1r,4r)-4-(Этилсульфонамидо)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид

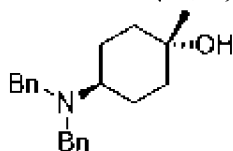


Продували перемешиваемый раствор 2-хлор-N-((1r,4r)-4-(этилсульфонамидо)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид (197 мг, 0,56 ммоль) и 1H-имидазола (117 мг, 1,70 ммоль) в DMF (3 мл) газообразным N₂ в течение 5 мин. при к. т. Затем добавляли карбонат калия (235 мг, 1,70 ммоль) и CuI (10,8 мг, 0,05 ммоль) при к. т. и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит и слой целита промывали 10% раствором MeOH в DCM (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (способ B). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с помощью 10% MeOH в DCM (20 мл) и промывали водой (2 × 10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и, наконец, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 5% (11,75 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): 9,07 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,97-8,96 (m, 1H), 8,87 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,23-8,22 (m, 1H), 7,91 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 3,00 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,30 (t, J=7,2 Гц, 3H). **LCMS:** (способ A) 379,0 (M+H), Rt. 0,46 мин., **HPLC:** (способ A) Rt. 1,87 мин.

Пр. 54. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метокси-4-метилциклогексил)пиримидин-4-карбоксамид

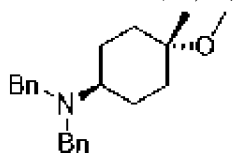


Стадия 1. (1*r*,4*r*)-4-(Дибензиламино)-1-метилциклогексан-1-ол



В перемешиваемый раствор (1*r*,4*r*)-4-амино-1-метилциклогексан-1-ола (359 мг, 2,77 ммоль, CAS № 177908-37-1) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (1,15 г, 8,33 ммоль) и бензилбромид (0,66 мл, 5,55 ммоль) при к. т. и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3 × 50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 61% (531 мг, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,36-7,17 (м, 8H), 4,18 (с, 1H), 3,53 (с, 4H), 2,44-2,28 (м, 3H), 1,71-1,66 (м, 2H), 1,57-1,53 (м, 2H), 1,49-1,36 (м, 2H), 1,27-1,17 (м, 2H), 1,10 (с, 3H). **LCMS:** (способ А) 296,2 (М-ОН), Rt. 1,23 мин.

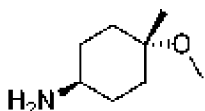
Стадия 2. (1*r*,4*r*)-N, N-Дибензил-4-метокси-4-метилциклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1*r*,4*r*)-4-(дибензиламино)-1-метилциклогексан-1-ола (399 мг, 1,28 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (128 мг, 3,22 ммоль, 60% суспензия) в атмосфере азота с последующим добавлением метилиодида (0,24 мл, 549 мг, 3,86 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь

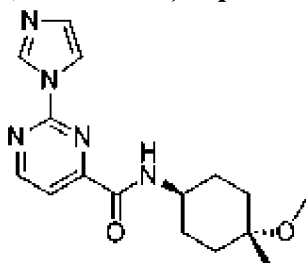
медленно выливали в ледяную воду (50 мл) и полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (2×50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью очистки с нормальной фазой на Grace (силикагель 100-200 меш, элюент: от 20% до 30% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 93% (535 мг, бесцветная жидкость). **LCMS:** (способ C) 324,2 (M+H), Rt. 1,48 мин.

Стадия 3. (1r,4r)-4-Метокси-4-метилциклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1r,4r)-N, N-дибензил-4-метокси-4-метилциклогексан-1-амин (705 мг, 2,17 ммоль) в чистом этаноле (7 мл) при к. т. добавляли 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (70 мг) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере водорода в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой промывали метанолом (100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 323 мг (бесцветная жидкость). **LCMS:** (способ C) 144,3 (M+H), Rt 0,24 мин.

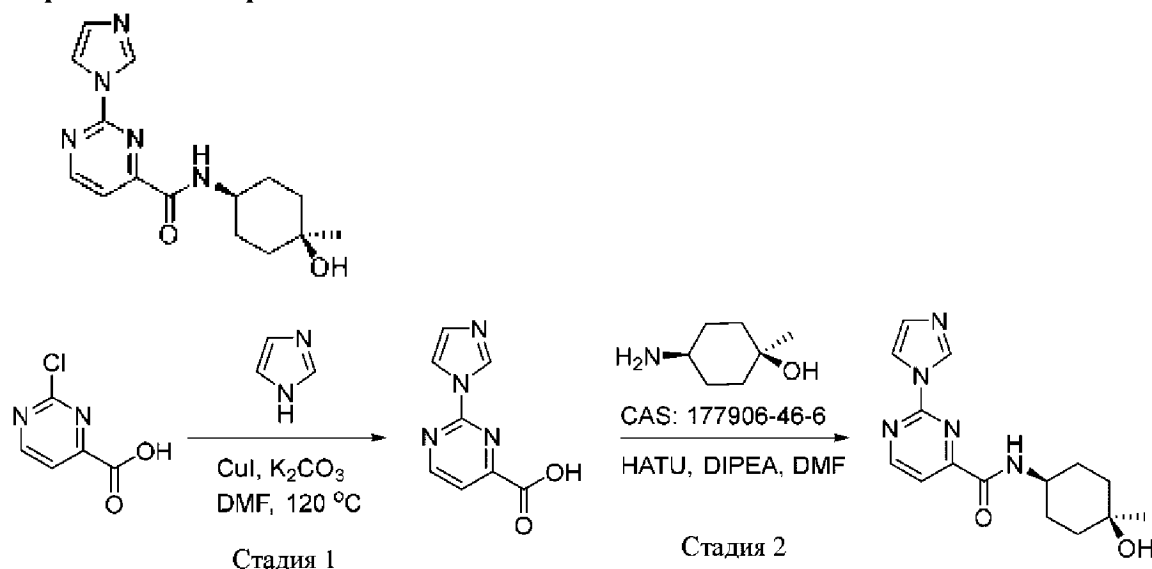
Стадия 4. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метокси-4-метилциклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



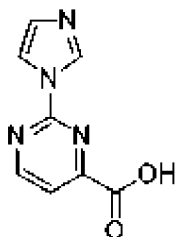
В перемешиваемый раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (210 мг, 1,10 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли HATU (629 мг, 1,65 ммоль) и DIPEA (0,50 мл, 2,76 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Затем добавляли (1r,4r)-4-метокси-4-метилциклогексан-1-амин (189 мг, 1,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. После завершения (исходный материал поглощался согласно TLC) реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и затем экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью очистки с обращенной фазой на Grace (способ A). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с помощью 10% MeOH в DCM (50 мл) и промывали 10% водн. раствором NaHCO_3 (20 мл) с последующим промыванием водой (2×20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали,

концентрировали при пониженном давлении и, наконец, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 52% (182,65 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): 9,07 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,96-8,95 (m, 1H), 8,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,22-8,21 (m, 1H), 7,92 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 1,80-1,62 (m, 6H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,23 (s, 3H). **LCMS:** (способ C) 316,0 (M+H), Rt. 1,22 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,08 мин.

Пр. 55. N-((1s,4s)-4-Гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид

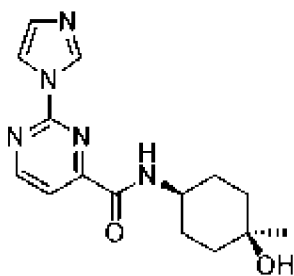


Стадия 1. 2-(1H-Имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота



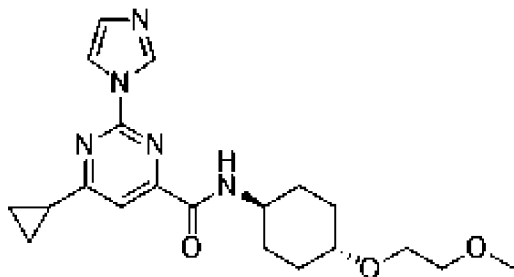
Продували перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (400 мг, 2,52 ммоль) и 1H-имидазола (514 мг, 7,54 ммоль) в DMF (4 мл) при к. т. газообразным N₂ в течение 5 мин. Затем добавляли карбонат калия (1,046 г, 7,56 ммоль) с последующим добавлением CuI (48,1 мг, 0,24 ммоль) при к. т. и реакционную смесь нагревали до 120°C в течение ночи. После завершения (LCMS) реакционную смесь фильтровали через целит и слой фильтрата промывали 10% раствором MeOH в DCM (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и полученный неочищенный остаток переносили на следующую стадию без очистки. **Выход:** 870 мг (желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ A) 191,0 (M+H), Rt. 0,21 мин.

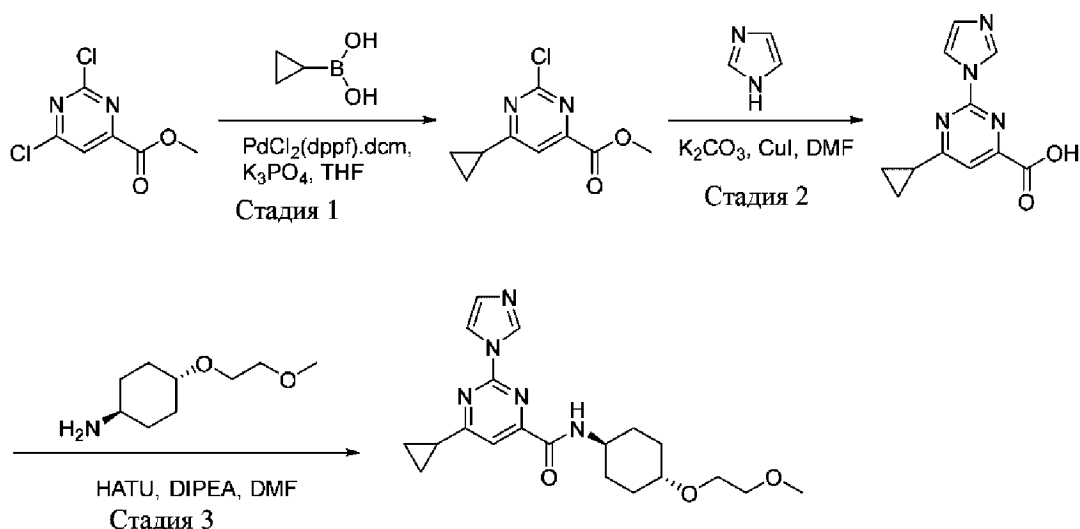
Стадия 2. N-((1s,4s)-4-Гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид



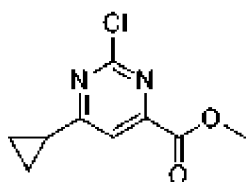
В перемешиваемый раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (200 мг, 1,05 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C добавляли HATU (599 мг, 1,57 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,9 мл, 5,25 ммоль) в атмосфере азота и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Затем добавляли (1s,4s)-4-амино-1-метилциклогексан-1-ол (135,8 мг, 1,05 ммоль, CAS: 177906-46-6) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) реакцию смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью очистки с обращенной фазой на Grace (способ А). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с помощью 10% MeOH в DCM (50 мл) и промывали 10% водн. раствором NaHCO₃ (20 мл) с последующим промыванием водой (2 × 20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и, наконец, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 30% (142 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,05 (d, J=5,2 Гц, 1H), 9,01-9,00 (m, 1H), 8,96 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,27-8,27 (m, 1H), 7,91 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 2,08-1,88 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,14 (s, 3H). **LCMS:** (способ А) 302,1 (M+H), Rt. 0,51 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 1,88 мин.

Пр. 56. 6-Циклопропил-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



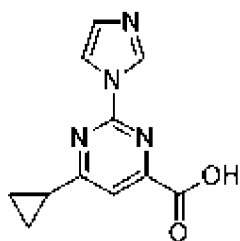


Стадия 1. Метил-2-хлор-6-циклопропилпиримидин-4-карбоксилат



Продували перемешиваемый раствор метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата (1,20 г, 5,79 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (497 мг, 5,79 ммоль) в THF (15 мл) газообразным азотом в течение 5 мин. при к. т. Затем добавляли K_3PO_4 (3,07 г, 14,49 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (473 мг, 0,57 ммоль) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc (500 мл). Фильтрат промывали солевым раствором (2×100 мл) с последующим промыванием водой (2×100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью Grace instrument с применением силикагеля (100-200 меш, 20-30% EtOAc/петролейный эфир в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 52% (643 мг, желтое твердое вещество). **1H ЯМР** (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,04 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,13-1,11 (m, 2H), **LCMS:** (способ А) 213,1 (M+H), Rt 2,00 мин., 1D NOE-эффект наблюдали между протоном пиримидина (8,04 ppm) и CH циклопропила (2,40-2,36 ppm), что подтверждает замещение в 6-м положении.

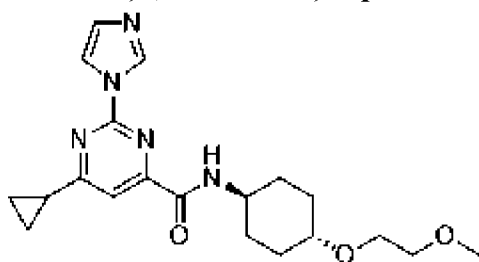
Стадия 2. 6-Циклопропил-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоновая кислота



Продували перемешиваемый раствор метил-2-хлор-6-циклопропилпиримидин-4-

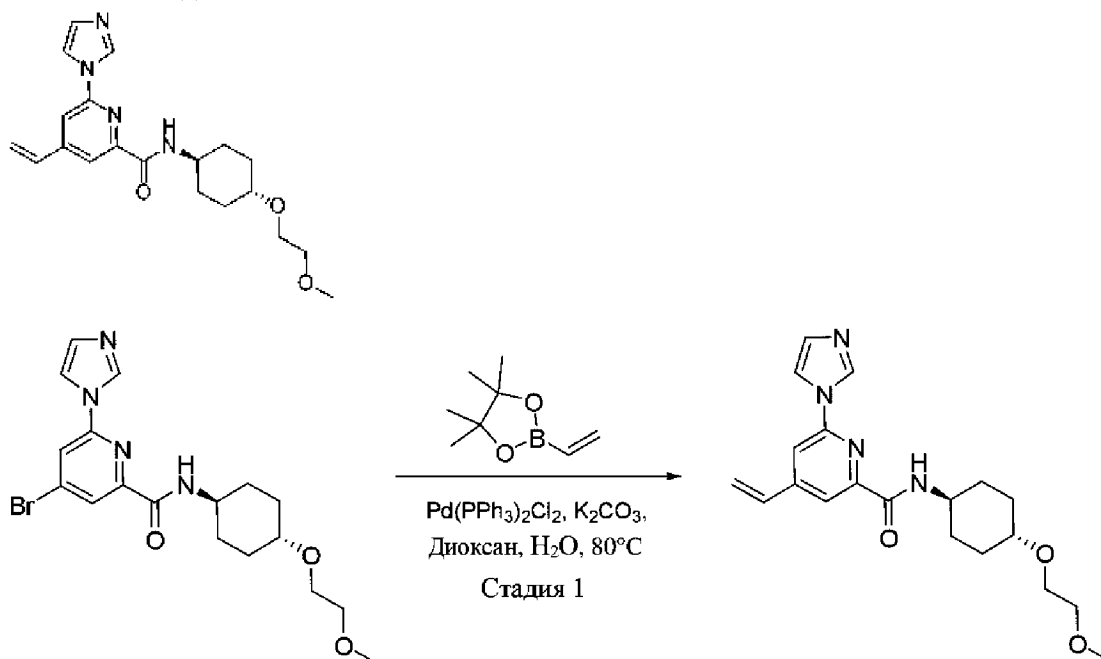
карбоксилата (313 мг, 1,47 ммоль) и 1H-имидазола (305 мг, 4,41 ммоль) в DMF (5 мл) газообразным азотом в течение 5 мин. при к. т. Затем добавляли K_2CO_3 (610 мг, 4,41 ммоль) с последующим добавлением CuI (28,03 мг, 0,14 ммоль) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и слой целита промывали с помощью MeOH (100 мл) и водой (5 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток суспендировали в диэтиловом эфире (20 мл) и подкисляли с помощью HCl в диэтиловом эфире (20 мл, 2 М). Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли. **Выход:** неочищенное вещество (535 мг, желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ А) 231,1 (M+H), Rt. 0,86 мин.

Стадия 3. 6-Циклопропил-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиримидин-4-карбоксами́д

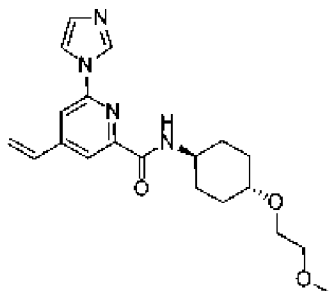


В перемешиваемую смесь 6-циклопропил-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (530 мг, 2,30 ммоль) в DMF (17 мл) при 0°C добавляли HATU (1,31 г, 3,45 ммоль) и DIPEA (1,0 мл, 5,75 ммоль) в атмосфере азота с последующим добавлением (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (498 мг, 2,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) реакцию смесь разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (150 мл). Полученный органический раствор промывали 10% раствором $NaHCO_3$ (50 мл) с последующим промыванием водой (2 × 25 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью Grace instrument, обращенная фаза (способ А). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью 10% MeOH/DCM (50 мл) и промывали 10% раствором $NaHCO_3$ (15 мл) с последующим промыванием водой (2 × 10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 36% (321,12 мг, грязно-белое твердое вещество). **1H ЯМР** (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,90-8,89 (m, 1H), 8,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,143-7,137 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 4H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 2H). **LCMS:** (способ С) 386,1 (M+H), Rt. 1,25 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 2,61 мин.

Пр. 57. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-

ВИНИЛПИКОЛИНАМИД

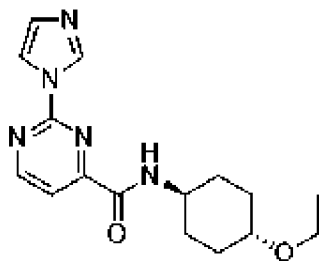
Стадия 1. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-4-винилпикוליнамид



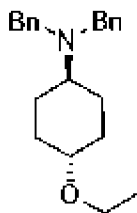
Добавляли смесь 4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пикוליnamида (200 мг, 0,47 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (109,21 мг, 0,71 ммоль) в смеси 1,4-диоксан-Н₂О (4,5 мл: 0,5 мл), К₂СО₃ (163,12 мг, 1,18 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38,61 мг, 0,05 ммоль) при к. т. и смесь продували газообразным азотом в течение 5 мин. при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°С в течение 16 ч. После завершения (с помощью TLC показывали, что исходный материал расходовался) реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали с помощью DCM (20 мл). Растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 100-200 меш с элюированием от 0 до 10% MeOH в DCM) с последующей дополнительной очисткой с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученные фракции концентрировали с получением водной фазы, добавляли DCM и затем нейтрализовали 10% водным раствором NaHCO₃. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 4,4% (8 мг, бледно-коричневое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,54 (d, J=8,4

Гц, 1H), 8,29-8,28 (m, 1H), 8,09 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,42-6,38 (m, 1H), 5,73-5,70 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H). **LCMS:** (способ С) 371,2 (M+H), Rt. 1,22 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 2,52 мин.

Пр. 58. N-((1*r*,4*r*)-4-Этоксициклогексил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид

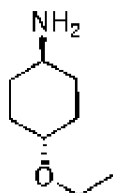


Стадия 1. (1*r*,4*r*)-N, N-Дибензил-4-этоксициклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1*r*,4*r*)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (0,5 г, 1,69 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли порциями гидрид натрия (169 мг, 4,23 ммоль). Затем медленно добавляли этилийодид (0,27 мл, 3,38 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь гасили ледяной водой и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на Biotage Isolera с применением от 0 до 9% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 82% (0,45 г, бесцветная жидкость). **¹H ЯМР** (300 МГц, DMSO-d₆): 7,35-7,17 (m, 10H), 3,56 (s, 4H), 3,40 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,05 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,05-0,89 (m, 2H). **LCMS:** (способ А) 324,0 (M+H), Rt. 2,13 мин.

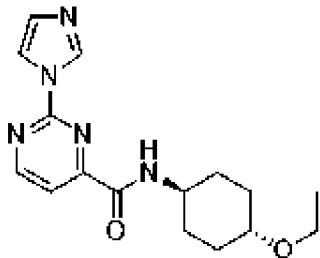
Стадия 2. (1*r*,4*r*)-4-Этоксициклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1*r*,4*r*)-N, N-дибензил-4-этоксициклогексан-1-амина (0,45 г, 1,39 ммоль) в чистом этаноле (4 мл) при к. т. добавляли Pd(OH)₂ на угле (45 мг, 20% в пересчете на вес) и смесь перемешивали в течение 16 ч. в атмосфере водорода при к. т. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь фильтровали

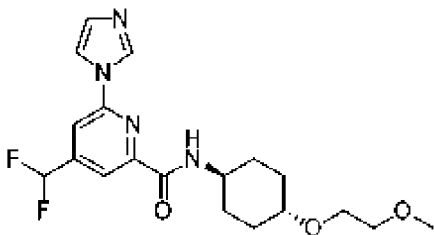
через слой целита и слой промывали с помощью MeOH. Объединенный фильтрат выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** неочищенное вещество (0,23 г, бесцветная жидкость). **LCMS:** (способ C) 144,3 (M+H), 0,95 мин.

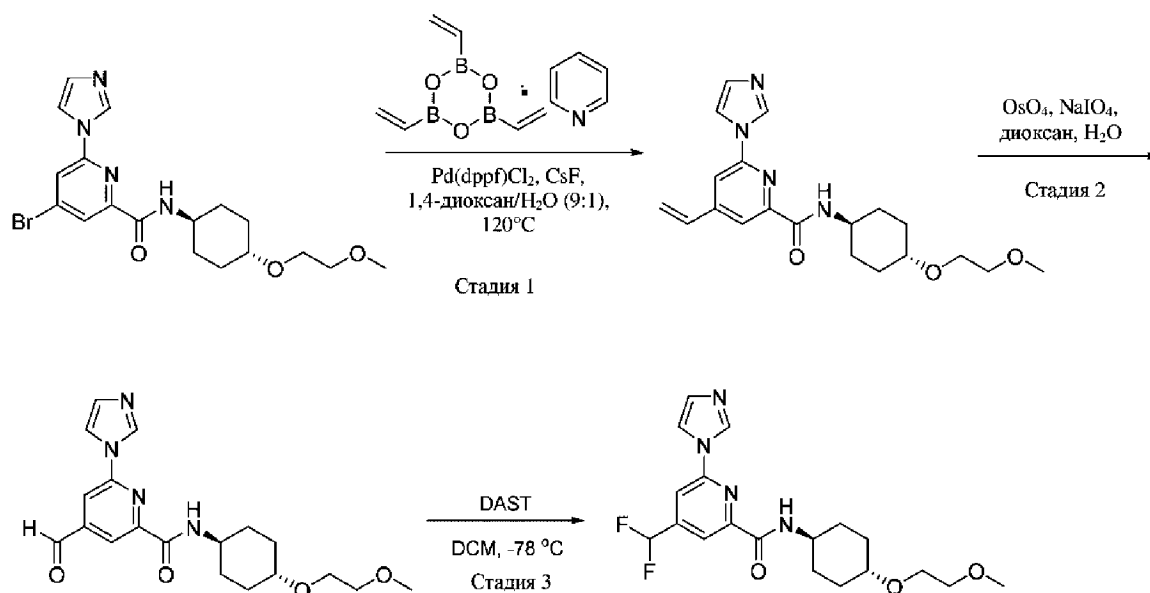
Стадия 3. N-((1r,4r)-4-Этоксициклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид



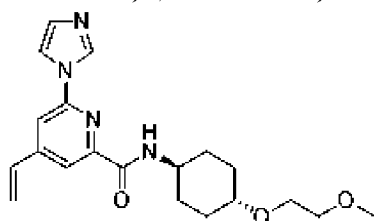
В перемешиваемый раствор 6-(тиазол-5-ил)-1H-индол-4-карбоновой кислоты (0,252 г, 1,32 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C добавляли HATU (1,26 г, 3,32 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,57 мл, 3,31 ммоль) в атмосфере азота. Затем добавляли (1r,4r)-4-этоксициклогексан-1-амин (0,19 г, 1,32 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM. Полученный органический слой концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (способ B) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 7% (25 мг, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): 9,06 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,23-8,22 (m, 1H), 7,91 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,48 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,30-0,21 (m, 2H), 1,11 (t, J=6,8 Гц, 3H). **LCMS:** (способ D) 316,2 (M+H), Rt. 1,77 мин., **HPLC:** (способ A) Rt. 2,14 мин.

Пр. 59. Синтез 4-(дифторметил)-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида



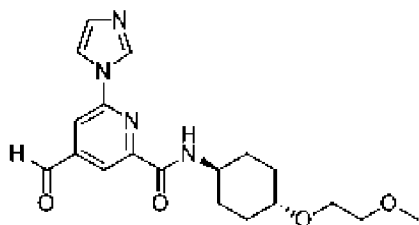


Стадия 1. Синтез 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)-6-винилпиримидин-4-карбоксамида



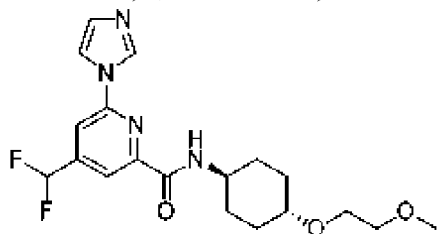
В раствор 6-бром-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)пиримидин-4-карбоксамида (500 мг, 1,18 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (9:1, 10 мл), который кратковременно дегазировали, при комнатной температуре добавляли комплекс 2,4,6-тривинилбороксина с пиридином (470 мг, 1,77 ммоль), CsF (530 мг, 3,54 ммоль) и смесь продували с помощью N₂ (газ) в течение 5 мин. Затем добавляли комплекс PdCl₂(dppf)•DCM (96 мг, 0,12 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 5 ч. Реакцию отслеживали с помощью TLC, и исходный материал расходовался. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 75% (330 мг, красновато-коричневое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,55 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,43-6,38 (m, 1H), 5,77-5,70 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 371,1 (M+H), Rt. 1,18 мин.

Стадия 2. Синтез 4-формил-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)пиколинамида



В раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)-6-винилпиримидин-4-карбоксамид (330 мг, 0,89 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (3:1, 10 мл) при комнатной температуре добавляли OsO_4 (2,5% в *трет*-бутаноле, 0,04 мл, 0,004 ммоль), перйодат натрия (1,14 г, 5,34 ммоль) и 2,6-лутидин (143 мг, 1,33 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию отслеживали с помощью TLC, и исходный материал расходовался. Реакционную смесь гасили путем добавления медленно 10% водн. раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 мл) и 10% раствора NaHCO_3 (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин., добавляли DCM (10 мл) и смесь перемешивали еще в течение 10 мин. Слои разделяли, водный слой экстрагировали с помощью 10% MeOH/DCM (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Полученное неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 230-400 мг) с применением элюента от 5% до 7% MeOH/DCM с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 45% (150 мг, желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ D) 373,1 (M+H), Rt. 1,29 мин.

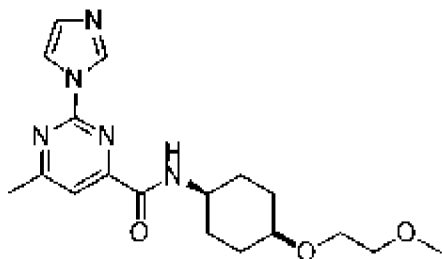
Стадия 3. Синтез 4-(дифторметил)-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)пиколинамида



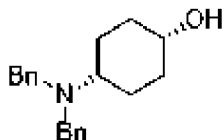
В раствор 4-формил-6-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокс)циклогексил)пиколинамида (150 мг, 0,40 ммоль) в DCM (4 мл) медленно добавляли по каплям DAST (0,106 мл, 0,8 ммоль) при -78°C и реакцию смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. при 0°C . После того, как исходный материал расходовался (отслеживали с помощью TLC), реакцию смесь гасили ледяной водой (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 230-400 мг) с применением элюента от 5% до 8% MeOH/DCM с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 12% (20,1 мг, бесцветное камедообразное твердое вещество). ^1H

ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,04-9,03 (m, 1H), 8,67 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,37-8,36 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,38-7,10 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 2H). **LCMS**: (способ А) 395,0 (M+H), Rt. 1,78 мин. **HPLC**: (способ А) Rt. 2,40 мин.

Пр. 60. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид

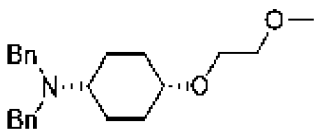


Стадия 1. (1s,4s)-4-(Дибензиламино)циклогексан-1-ол



В перемешиваемый раствор (1s,4s)-4-аминоциклогексан-1-ола гидрохлорида (1,0 г, 6,59 ммоль) в ACN (15 мл) при к. т. добавляли K_2CO_3 (2,73 г, 19,78 ммоль) и бензилбромид (1,56 мл, 13,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. После завершения (исходный материал расходовался согласно анализу TLC) реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (200 мл). Полученный органический слой промывали водой (2×100 мл), солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход**: 76% (1,5 г, бледно-желтое масло). **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6): 7,36-7,34 (m, 10H), 4,26 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,59 (s, 4H), 2,41-2,35 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 4H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 2H). **LCMS**: (способ С) 296,2 (M+H), Rt. 1,24 мин.

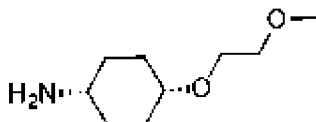
Стадия 2. (1s,4s)-N, N-Дибензил-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1s,4s)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (1,5 г, 5,07 ммоль) в DMPU (10 мл) при к. т. добавляли гидрид натрия (0,50 г, 12,69 ммоль) в атмосфере азота при непрерывном перемешивании (смесь становилась экзотермической). Затем добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (1,76 г, 12,69 ммоль) при к. т. в течение периода, составляющего 10 мин. Во время добавления 1-бром-2-метоксиэтана наблюдали образование пены. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. при 50°C. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь охлаждали до к. т. и медленно выливали в ледяную воду (50 мл) при непрерывном

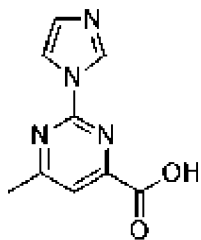
перемешивании. Суспензию экстрагировали с помощью МТВЕ (300 мл). Органический слой промывали водой (2×200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Неочищенный остаток растворяли в растворе HCl в диоксане (10 мл, 4 М), перемешивали в течение 10 мин. при к. т. и затем концентрировали. Полученное белое твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире (20 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали диэтиловым эфиром (20 мл) и высушивали. Полученную гидрохлоридную соль растворяли в водном растворе NaOH (50 мл, 10% раствор) и экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 83% (1,5 г, бледно-коричневое масло). **LCMS:** (способ С) 354,3 (M+H), Rt. 1,39 мин.

Стадия 3. (1s,4s)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1s,4s)-N, N-дибензил-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (1,5 г, 4,24 ммоль) в чистом этаноле (10 мл) при к. т. добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на угле (0,20 г, 20% в пересчете на вес) и смесь перемешивали в течение 16 ч. в атмосфере водорода при к. т. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 61% (0,45 г, бесцветная жидкость). **LCMS:** (способ С) 174,2 (M+H), 0,41 мин.

Стадия 4. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоновая кислота

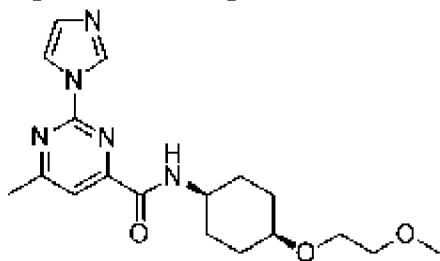


Дегазировали перемешиваемый раствор 2-хлор-6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (5,03 г, 26,95 ммоль, CAS № 89581-58-8) и 1H-имидазола (5,50 г, 80,86 ммоль) в DMF (75 мл) при к. т. газом в течение 10 мин., после чего добавляли карбонат калия (11,17 г, 80,86 ммоль) с последующим добавлением CuI (513 мг, 2,69 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения (отслеживали с помощью LCMS) реакционную смесь фильтровали через целит и слой целита промывали 10% раствором MeOH в DCM (500 мл) с последующим промыванием водой (100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток суспендировали в 1,4-диоксане (30 мл) и подкисляли с помощью HCl в 1,4-диоксане (50

мл, 4 М) и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей реакции без дополнительной очистки.

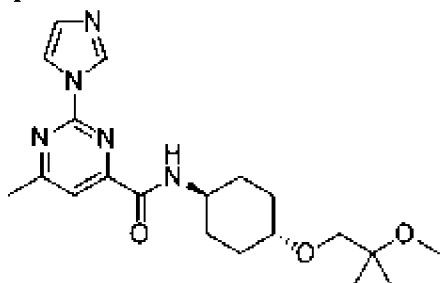
Выход: неочищенное вещество (11,1 г, желтое твердое вещество). **LCMS:** (способ С) 205,2 (M+H), Rt. 0,31 мин., 54,40%, 205,1 (M+H), Rt. 0,38 мин., 34,80%.

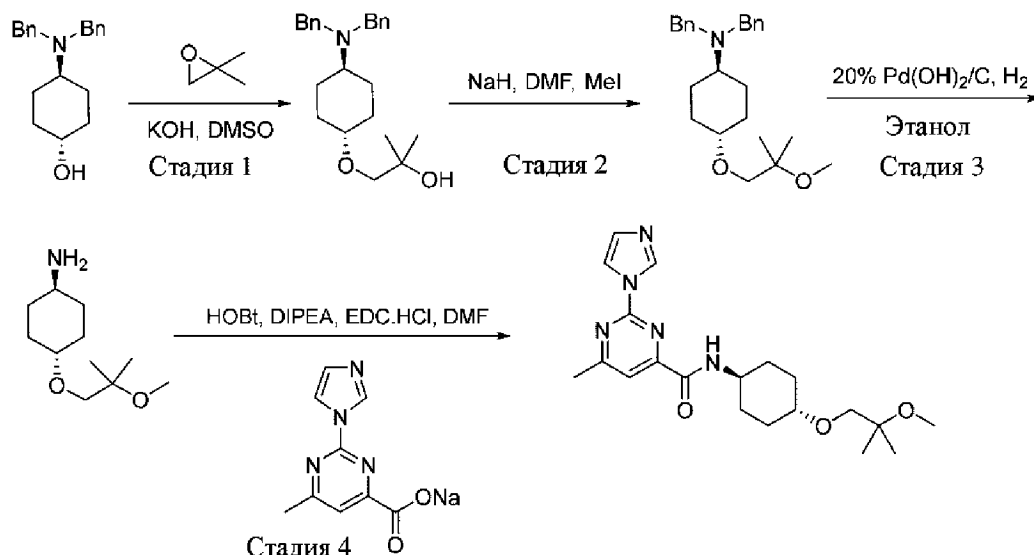
Стадия 5. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид



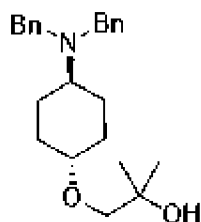
В перемешиваемый раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты (93 мг, 0,45 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли HATU (259 мг, 0,68 ммоль) и DIPEA (0,19 мл, 1,02 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 5 мин. при 0°C добавляли (1s,4s)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (79 мг, 0,45 ммоль) и реакцию перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) реакцию смесь разбавляли ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Полученный органический слой промывали 10% раствором NaHCO₃ (20 мл), водой (2 × 20 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на Biotage isolera с применением от 1 до 2% MeOH в DCM и с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 9% (14,30 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,92-1,75 (m, 4H), 1,57-1,46 (m, 4H). **LCMS:** (способ С) 360,2 (M+H), Rt. 1,34 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 2,34 мин.

Пр. 61. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метокси-2-метилпропокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид



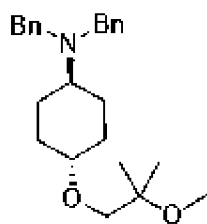


Стадия 1. 1-(((1r,4r)-4-(Дибензиламино)циклогексил)окси)-2-метилпропан-2-ол



В перемешиваемый раствор (1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (0,5 г, 1,69 ммоль) в DMSO (5 мл) при к. т. добавляли 2,2-диметилоксиран (0,45 г, 6,23 ммоль) и KOH (0,285 г, 5,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в закрытой пробирке в течение ночи. Добавляли дополнительную порцию 2,2-диметилоксирана (0,45 г, 6,23 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью LCMS) реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на Biotage Isolera с применением от 0 до 12% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 59% (0,37 г, бесцветная жидкость). **LCMS:** (способ C) 368,3 (M+H), Rt. 1,15 мин.

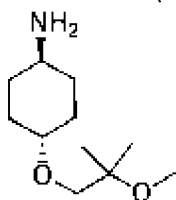
Стадия 2. (1r,4r)-N, N-Дибензил-4-(2-метокси-2-метилпропокси)циклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор 1-(((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)-2-метилпропан-2-ола (0,35 г, 0,95 ммоль) в DMF (3,5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (76 мг, 1,90 ммоль, 60% суспензия) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч.

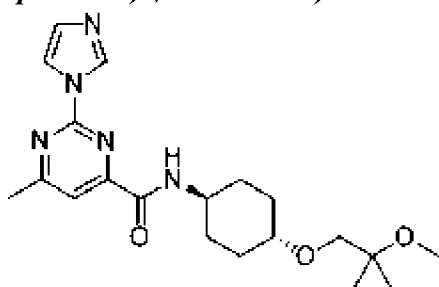
при 0°C. Затем добавляли MeI (0,15 мл, 2,36 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на Biotage Isolera с применением от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 85% (0,31 г, бесцветная жидкость). **LCMS:** (способ C) 382,2 (M+H), Rt. 1,42 мин.

Стадия 3. (1*r*,4*r*)-4-(2-Метокси-2-метилпропокси)циклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1*r*,4*r*)-N, N-дибензил-4-(2-метокси-2-метилпропокси)циклогексан-1-амин (0,3 г, 0,79 ммоль) в чистом этаноле (3 мл) при к. т. добавляли Pd(OH)₂ на угле (60 мг, 20% в пересчете на вес) и смесь перемешивали в течение 24 ч. в атмосфере водорода при к. т. После завершения (отслеживали с помощью TLC и LCMS) реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью MeOH. Объединенный фильтрат выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** неочищенное вещество (0,1 г, бесцветная жидкость). **LCMS:** (способ A) 202,3 (M+H), 1,13 мин.

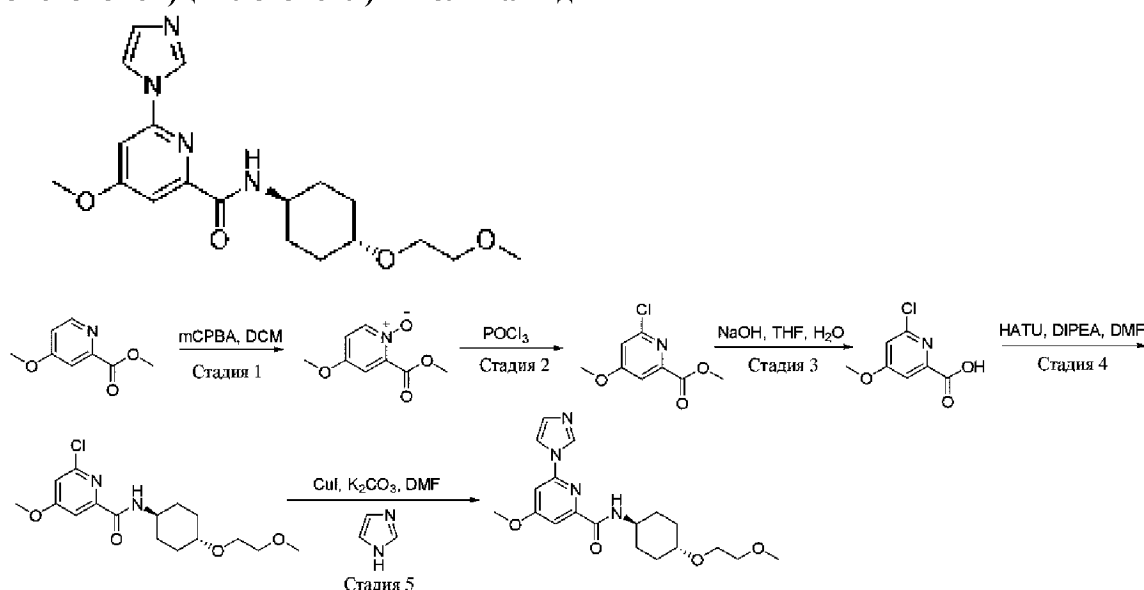
Стадия 4. 2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метокси-2-метилпропокси)циклогексил)-6-метилпиримидин-4-карбоксамид



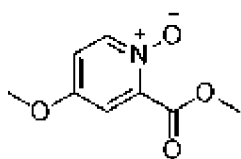
В перемешиваемый раствор 2-(1*H*-имидазол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоксилата натрия (100 мг, 0,44 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли HOBt (89,1 мг, 0,66 ммоль), EDC•HCl (169 мг, 0,88 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,08 мл, 0,44 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 5 мин. при 0°C добавляли (1*r*,4*r*)-4-(2-метокси-2-метилпропокси)циклогексан-1-амин (88,54 мг, 0,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После завершения (исходный материал расходовался согласно TLC) реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Полученный органический слой

промывали 10% раствором NaHCO_3 (20 мл), водой (2×20 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на Biotage Isolera с применением от 1 до 2% MeOH в DCM и затем с помощью препаративной HPLC (способ В) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 23% (39,47 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,95 (s, 1H), 8,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,08 (s, 6H). **LCMS:** (способ А) 388,0 (M+H), Rt. 1,91 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 2,68 мин.

Пр. 62. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-4-метокси-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид

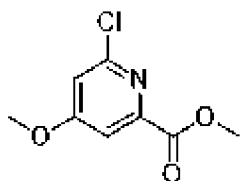


Стадия 1. 4-Метокси-2-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксид



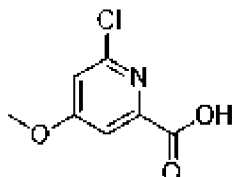
В перемешиваемый раствор метил-4-метокси-пиколината (1,0 г, 5,98 ммоль) в EtOAc (20 мл) при к. т. добавляли $m\text{CPBA}$ (1,54 г, 8,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. После завершения реакционную смесь регулировали до $\sim\text{pH}$ 7 с помощью твердого NaHCO_3 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 36% (0,4 г, грязно-белое камедообразное твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,20 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=4,8, 9,6$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H). **LCMS:** (способ С) 184,1 (M+H), Rt. 0,27 мин.

Стадия 2. Метил-6-хлор-4-метокси-пиколинат



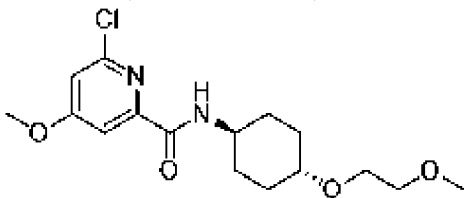
Нагревали перемешиваемый раствор 4-метокси-2-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксида (0,4 г) в POCl_3 (15 мл) до 100°C в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Данный неочищенный остаток гасили ледяной водой (20 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 61% (0,27 г, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,58-7,54 (m, 1H), 7,41 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). **LCMS:** (способ C) 202,0 (M+H), Rt. 1,66 мин.

Стадия 3. 6-Хлор-4-метоксипиколиновая кислота



В перемешиваемый раствор метил-6-хлор-4-метоксипиколината (0,27 г, 1,33 ммоль) в смеси THF (8 мл) и воды (2 мл) при к. т. добавляли NaOH (0,16 г, 4,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь концентрировали в вакууме и подкисляли с помощью 1,5 н. раствора HCl до pH~2,0. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 83% (0,21 г, белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13,54 (s, 1H), 7,53 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H). **LCMS:** (способ C) 188,1 (M+H), Rt. 0,89 мин.

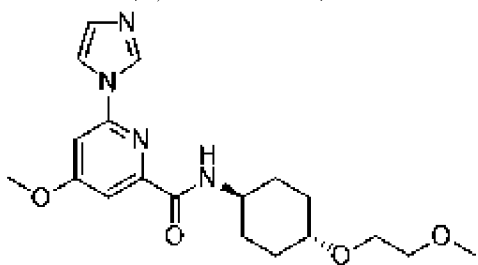
Стадия 4. 6-Хлор-4-метокси-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид



В перемешиваемый раствор 6-хлор-4-метоксипиколиновой кислоты (0,21 г, 1,12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0,6 мл, 3,36 ммоль) и HATU (0,64 г, 1,68 ммоль) при к. т. После перемешивания в течение 5 мин. добавляли раствор (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (0,252 г, 1,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), соевым раствором (10

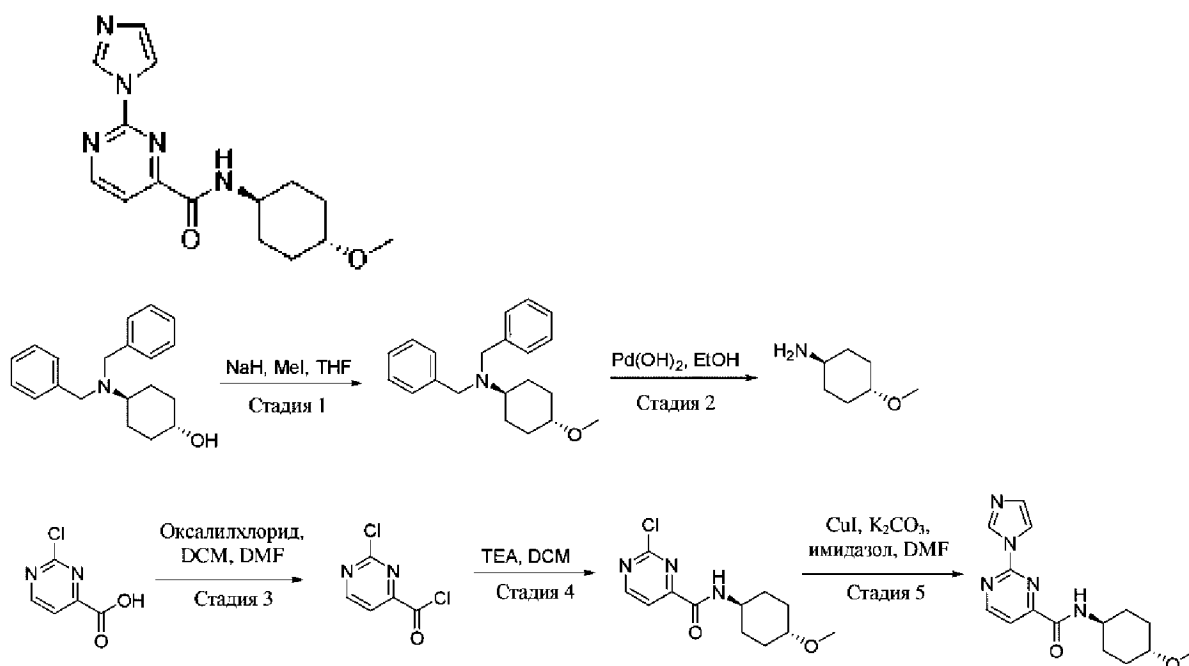
мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Biotage Isolera (силикагель 230-400 меш с элюированием с помощью 55% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 78% (0,3 г, бледно-желтая камедь). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,30 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,51-7,50 (m, 1H), 7,31 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 4H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 343,2 (M+H), Rt. 2,01 мин.

Стадия 5. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-4-метокси-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамид

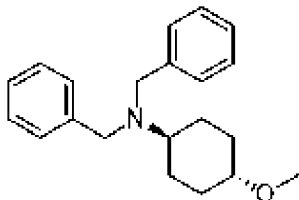


Продували смесь 6-хлор-4-метокси-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)пиколинамида (0,15 г, 0,44 ммоль), имидазола (89 мг, 1,31 ммоль), L-пролина (5 мг, 0,0437 ммоль) и K_2CO_3 (181 мг, 1,31 ммоль) в DMSO (3 мл) с помощью N_2 в течение 2 мин. при к. т., после чего добавляли йодид меди (8 мг, 0,04 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 90°C в течение 16 ч. К этому времени при отслеживании с помощью TLC подтверждали присутствие непрореагировавшего исходного материала. Затем реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (способ C). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с помощью 10% MeOH в DCM (10 мл), промывали 10% водн. раствором NaHCO_3 (4 мл), соевым раствором и водой. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, высушивали при пониженном давлении и, наконец, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 8% (12,94 мг, грязно-белое твердое вещество). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,94 (s, 1H), 8,53 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,27-8,26 (m, 1H), 7,54 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 4H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 375,0 (M+H), Rt. 1,47 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 2,33 мин.

Пр. 63. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)пиримидин-4-карбоксамид

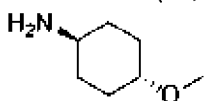


Стадия 1. (1*r*,4*r*)-N, N-Дибензил-4-метоксициклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор ((1*r*,4*r*)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (1,0 г, 3,38 ммоль) в THF (20 мл) добавляли гидрид натрия (0,195 г, 5,08 ммоль, 60% в парафиновом масле) при 0°C в атмосфере азота (смесь становилась экзотермической). Добавляли по каплям метилйодид (0,42 мл, 6,77 ммоль) при такой же температуре (наблюдали вспенивание). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 10 ч. После завершения реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду (20 мл) при непрерывном перемешивании. Суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде указанного в заголовке соединения. **Выход:** 96% (1 г, бледно-желтая жидкость). **^1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,35-7,28 (m, 8H), 7,22-7,18 (m, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,19 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H), 0,98-0,86 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 310,2 (M+H), 1,53 мин.

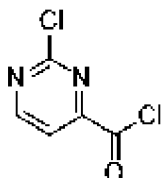
Стадия 2. (1*r*,4*r*)-4-Метоксициклогексан-1-амин



В перемешиваемый раствор (1*r*,4*r*)-N, N-дибензил-4-метоксициклогексан-1-амина (1 г, 3,23 ммоль) в чистом этаноле (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,2 г, 20 вес. % нагрузка)

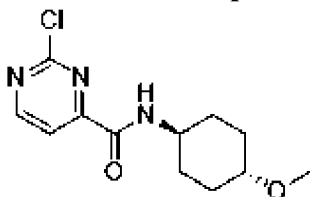
при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи в атмосфере водорода. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 98% (0,41 г, бледно-зеленая жидкость). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,23 (s, 3H), 3,06-3,01 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,24-1,05 (m, 4H). **LCMS:** (способ А) 130,3 (M+H), 0,29 мин.

Стадия 3. 2-Хлорпиримидин-4-карбонилхлорид



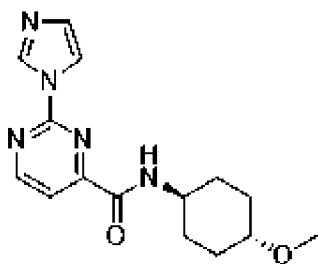
В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (0,2 г, 1,26 ммоль) и одной капли DMF в DCM (10 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (0,24 г, 1,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. **Выход:** 98% (0,2 г, бледно-коричневая камедь).

Стадия 4. 2-Хлор-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



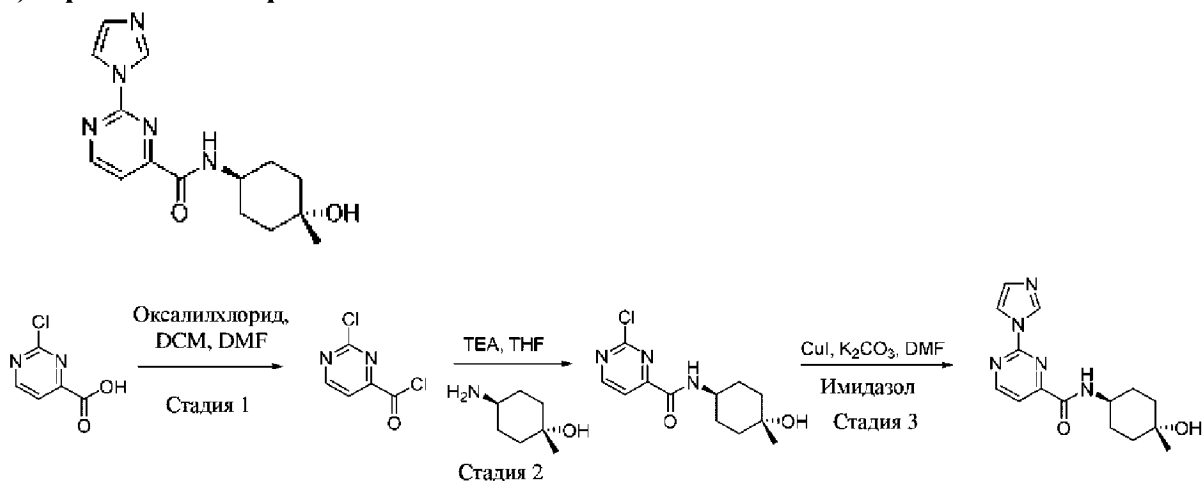
В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбонилхлорида (0,2 г, 1,13 ммоль) и TEA (0,47 мл, 3,39 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли (1r,4r)-4-метоксициклогексан-1-амин (стадия 2) (0,219 г, 1,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 82% (0,25 г, коричневая камедьобразная жидкость). **LCMS:** (способ С) 270,0 (M+H), Rt. 1,85 мин.

Стадия 5. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)пиримидин-4-карбоксамид

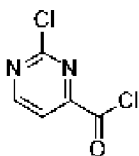


Продуovali смесь 2-хлор-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)пиримидин-4-карбоксамида (0,25 г, 0,93 ммоль), имидазола (189 мг, 2,78 ммоль) и K_2CO_3 (0,384 г, 2,78 ммоль) в DMF (5 мл) с помощью N_2 (газ) в течение 2 мин., после чего добавляли йодид меди (17 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $120^\circ C$ в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (способ A). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли с помощью 10% MeOH в DCM (10 мл) и промывали 10% водн. раствором $NaHCO_3$ (10 мл) с последующим промыванием солевым раствором и водой. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и, наконец, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 18% (51,39 мг, бледно-коричневое камедообразное твердое вещество). **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,07 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,85 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,24-8,23 (m, 1H), 7,92 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 2H). **LCMS:** (способ A) 302,1 (M+H), Rt. 0,76 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 1,89 мин.

Пр. 64. N-((1r,4r)-4-Гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид

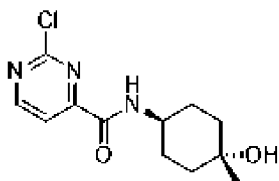


Стадия 1. 2-Хлорпиримидин-4-карбонилхлорид



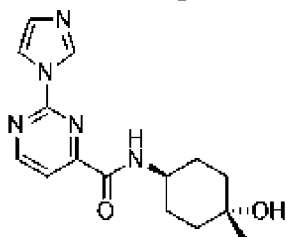
В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (0,2 г, 1,26 ммоль) и одной капли DMF в DCM (10 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (0,24 г, 1,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. **Выход:** 98% (0,2 г, бледно-коричневая камедь).

Стадия 2. 2-Хлор-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиримидин-4-карбоксамид



В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбонилхлорида (0,2 г, 1,13 ммоль) и TEA (0,47 мл, 3,39 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли (1r,4r)-4-амино-1-метилциклогексан-1-ол (0,195 г, 1,35 ммоль, CAS: 177908-37-1) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 75% (0,23 г, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,00 (d, $J=2,0$, 6,8 Гц, 1H), 8,69 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 8,00 (dd, $J=2,0$, 6,8 Гц, 1H), 4,31 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 1,67-1,39 (m, 8H), 1,24 (s, 3H). **LCMS:** (способ C) 270,0 (M+H), Rt. 1,40 мин.

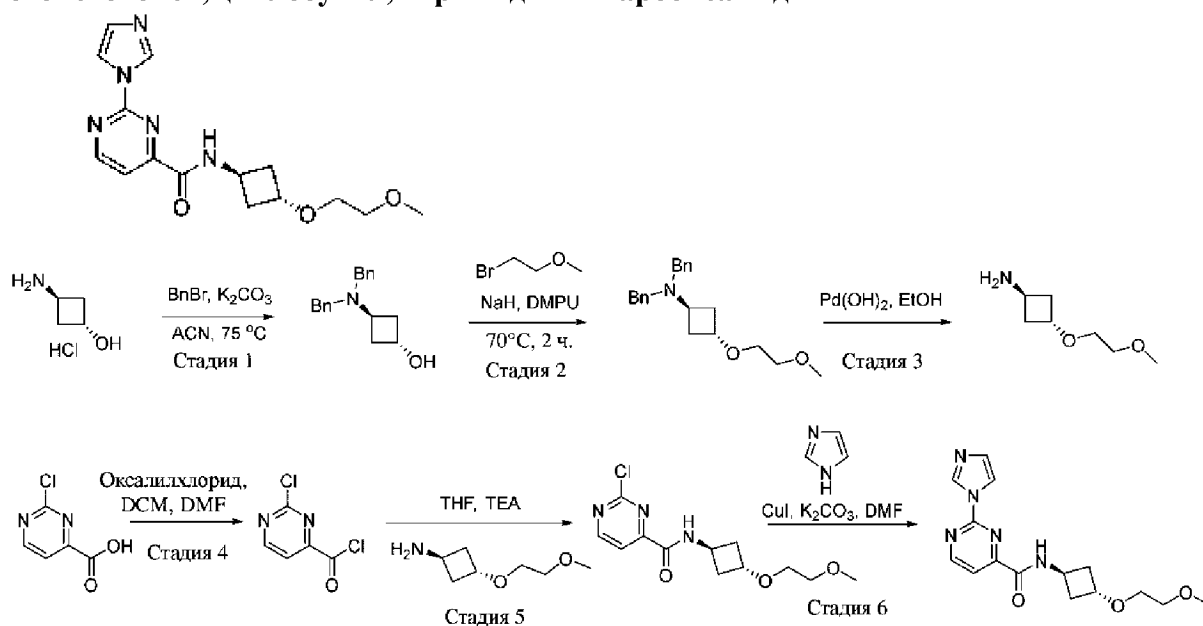
Стадия 3. N-((1r,4r)-4-Гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)пиримидин-4-карбоксамид



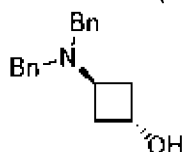
Продували смесь 2-хлор-N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиримидин-4-карбоксамид (0,23 г, 0,85 ммоль), имидазола (174 мг, 2,56 ммоль) и K_2CO_3 (0,353 г, 2,56 ммоль) в DMF (2 мл) при к. т. с помощью N_2 (газ) в течение 2 мин., после чего добавляли йодид меди (16 мг, 0,085 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. После завершения (отслеживали с помощью TLC) реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (способ A). Полученную фракцию собирали, концентрировали при пониженном давлении,

неочищенный остаток разбавляли с помощью 10% MeOH в DCM (10 мл). Регулировали pH смеси до нейтрального с помощью твердого NaHCO₃ и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали и фильтрат высушивали при пониженном давлении и, наконец, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 34% (87,92 мг, грязно-белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,07 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,79 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,22-8,21 (m, 1H), 7,91 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 1,77-1,45 (m, 8H), 1,22 (s, 3H). **LCMS:** (способ B) 302,2 (M+H), Rt. 1,49 мин. **HPLC:** (способ A) Rt. 1,52 мин.

Пр. 65. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,3r)-3-(2-метоксиэтокси)циклобутил)пиримидин-4-карбоксамид

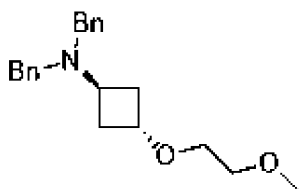


Стадия 1. (1r,3r)-3-(Дибензиламино)циклобутан-1-ол



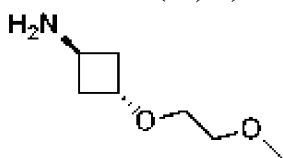
В перемешиваемый раствор транс-3-аминоциклобутанола гидрохлорида (1,0 г, 8,09 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли карбонат калия (4,46 г, 3,23 ммоль) и бензибромид (2,83 г, 1,66 ммоль) при к. т. Затем реакционную смесь нагревали при 75 °C в течение ночи. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток растирали с петролейным эфиром и высушивали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 87% (1,9 г, белое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,34-7,20 (m, 10H), 4,84 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,44 (s, 4H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H). **LCMS:** (способ A) 268,1 (M+H), Rt. 1,30 мин.

Стадия 2. (1r,3r)-N, N-Дибензил-3-(2-метоксиэтокси)циклобутан-1-амин



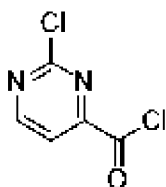
В перемешиваемый раствор (1r,3r)-3-(дибензиламино)циклобутан-1-ола (1,8 г, 9,73 ммоль) в DMPU (20 мл) добавляли гидрид натрия (0,64 г, 1,61 ммоль, 60% в парафиновом масле) при к. т. в атмосфере азота. Смесь становилась экзотермической, добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (2,33 г, 1,68 ммоль) в течение периода, составляющего 10 мин. Во время данного добавления наблюдали образование пены. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные порции гидрида натрия (0,13 г, 3,30 ммоль, 60% в парафиновом масле) с последующим добавлением 1-бром-2-метоксиэтана (0,46 г, 3,30 ммоль) в условиях нагревания. Дополнительно реакцию продолжали при 67°C еще в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до к. т. и медленно выливали в лед (5 г) при непрерывном перемешивании. Суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный осадок растворяли в 1,4-диоксане (30 мл), к полученному добавляли 4 н. HCl в диоксане (20 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин., концентрировали в вакууме с получением твердого вещества, которое растворяли в H₂O, повышали основность 1 н. водн. раствором NaOH. Суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 91% (2 г, бесцветная жидкость). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,34-7,21 (m, 10H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,45 (s, 4H), 3,41-3,34 (m, 4H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H). **LCMS:** (способ C) 326,2 (M+H), Rt. 1,55 мин.

Стадия 3. (1r,3r)-3-(2-Метоксиэтокси)циклобутан-1-амин



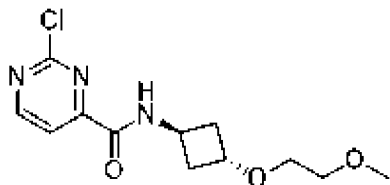
В перемешиваемый раствор (1r,3r)-3-(дибензиламино)циклобутан-1-ола (2,0 г, 6,15 ммоль) в чистом этаноле (20 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (0,4 г, 20%) при к. т. и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода при к. т. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Полученное применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 90% (0,8 г, бесцветная жидкость). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): 4,05-4,04 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 4H), 3,24 (m, 3H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H); **LCMS:** (способ A) 146,2 (M+H), 0,40 мин.

Стадия 4. 2-Хлорпиримидин-4-карбонилхлорид



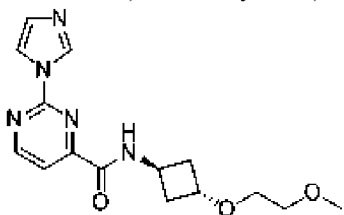
В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбоновой кислоты (0,2 г, 1,26 ммоль) и DMF (каталитическое количество) в DCM (10 мл) добавляли оксалилхлорид (0,24 г, 1,89 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до к. т. и затем перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакцию отслеживали с помощью TLC. После завершения реакцию смесь высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое непосредственно переносили на следующую стадию. **Выход:** 98% (0,2 г, бледно-коричневая камедь).

Стадия 5. 2-Хлор-N-((1r,3r)-3-(2-метоксиэтокси)циклобутил)пиримидин-4-карбоксамида



В перемешиваемый раствор 2-хлорпиримидин-4-карбонилхлорида (0,2 г, 1,13 ммоль) и TEA (0,47 мл, 3,39 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли (1r, 3r)-3-(2-метоксиэтокси)циклобутан-1-амин (0,202 г, 1,39 ммоль) в RM при той же температуре. Дополнительно реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь отслеживали с помощью TLC и гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 75% (0,18 г, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 9,00 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,43-2,20 (m, 4H); **LCMS:** (способ A) 286,0 (M+H), Rt. 1,19 мин.

Стадия 6. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,3r)-3-(2-метоксиэтокси)циклобутил)пиримидин-4-карбоксамида



Продували перемешиваемый раствор 2-хлор-N-((1r,3r)-3-(2-метоксиэтокси)циклобутил)пиримидин-4-карбоксамида (130 мг, 0,45 ммоль) и 1H-имидазола (92,8 мг, 1,36 ммоль) в DMF (4 мл) газообразным азотом в течение 5 мин. при

к. т., после чего добавляли карбонат калия (188 мг, 1,36 ммоль) с последующим добавлением CuI (8,6 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и слой целита промывали 10% раствором MeOH в DCM (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и полученное неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC (способ А). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали с помощью NaHCO₃ (15 мл) с последующим промыванием водой (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** неочищенное вещество (55 мг, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 9,00 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,90 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 4,56-4,40 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,48-3,44 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 2H); **LCMS:** (способ А) 318,0 (M+H), Rt. 0,74 мин. **HPLC:** (способ А) Rt. 1,794 мин.

Пр. 66. Протокол анализа для определения IC₅₀ в отношении CD38 человека

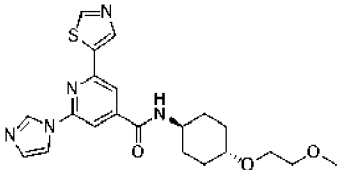
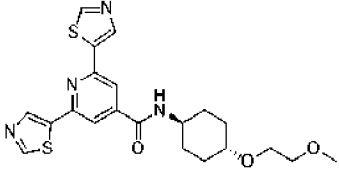
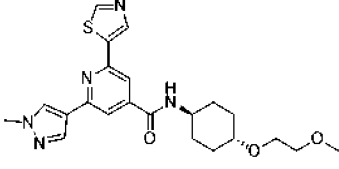
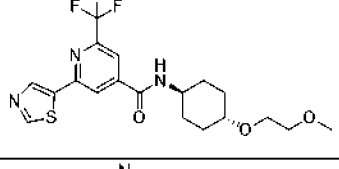
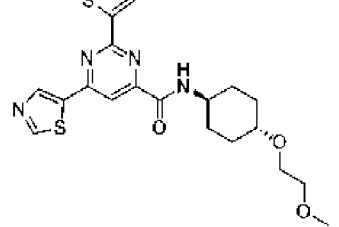
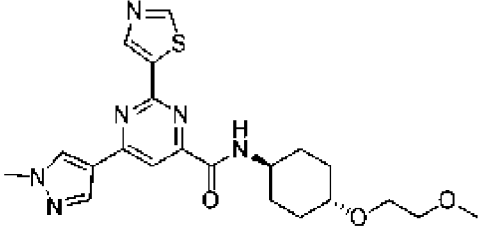
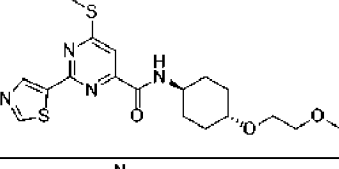
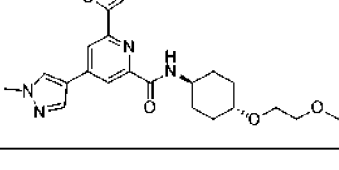
CD38, дифференцировочный антиген В-лимфоцитов, представляет собой интегральный мембранный белок типа II. Он также известен как ADP-рибозилциклаза и гликогидролаза никотинамидадениндинуклеотида (NAD). Посредством продуцирования циклической ADP-рибозы CD38 модулирует кальций-опосредованную передачу сигнала в различных клетках, в том числе в клетках поджелудочной железы. Основной ферментативной активностью CD38 является гидролиз NAD. CD38 представляет собой прогностический биомаркер для острого В-лимфобластного лейкоза.

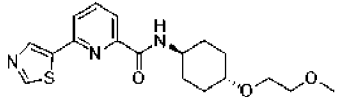
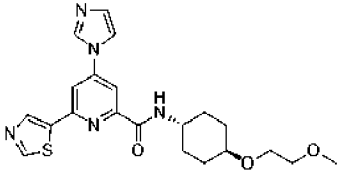
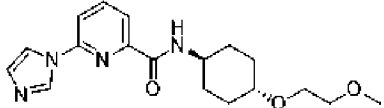
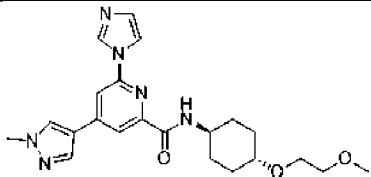
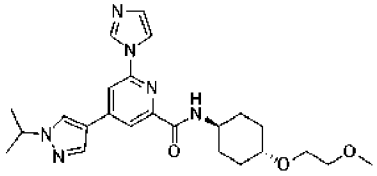
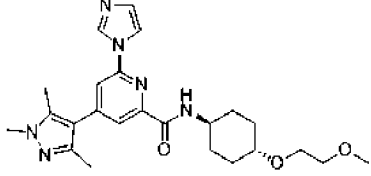
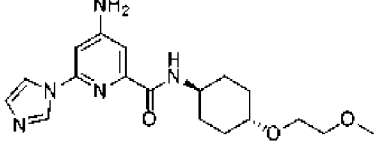
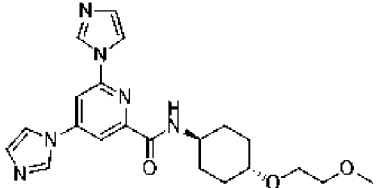
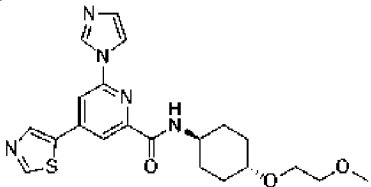
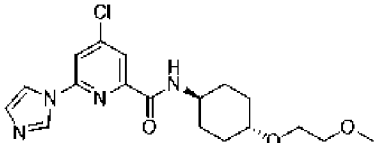
Набор для скринингового анализа ингибитора CD38 (BPS Bioscience, № по каталогу: 79287) разработан для измерения гликогидролазной активности CD38 для целей скрининга и профилирования.

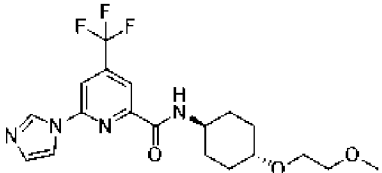
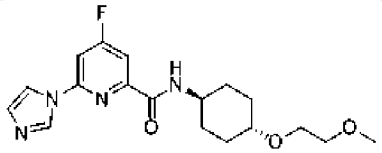
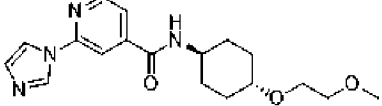
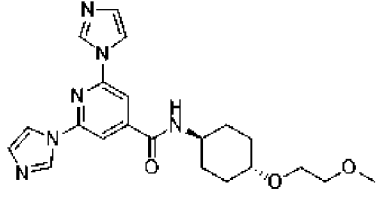
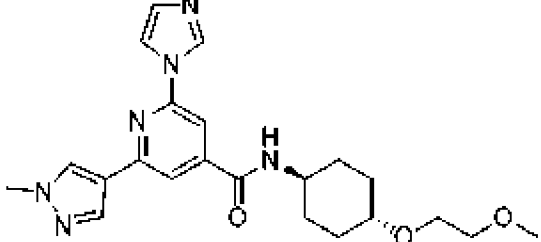
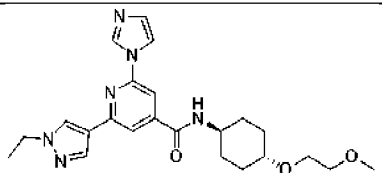
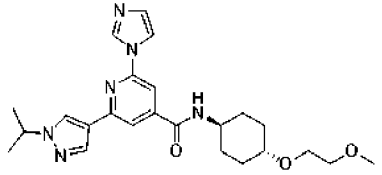
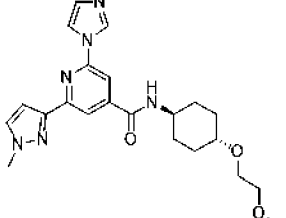
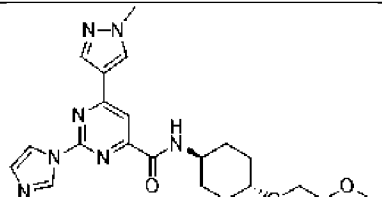
Буфер для гидролазы CD38 (4×) подвергали оттаиванию на льду и получали 1× буфер для гидролазы CD38 путем разбавления 4× буфера для гидролазы CD38 водой. Фермент гидролазу CD38 разбавляли до 0,5 нг/мл с помощью 1× буфера для гидролазы CD38 (10 нг/лунка). Мастер-микс получали путем смешивания равных объемов воды и буфера для гидролазы CD38 (4×) и добавляли 10 мкл смеси во все лунки. После добавления мастер-микса в лунки добавляли 10 мкл ингибиторов и 20 мкл фермента гидролазы CD38. В случае лунок, обозначенных как холостые, добавляли соответственно 10 мкл и 20 мкл 1× буфера для гидролазы CD38 вместо фермента CD38 и ингибиторов. Планшет накрывали и инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре при медленном встряхивании при 400 об./мин. После 30 мин. инкубации планшет удаляли и во все лунки добавляли 10 мкл разбавленного субстрата ε-NAD. Планшет инкубировали в течение 10 мин., центрифугировали при 1200 об./мин. в течение 30 с с удалением пузырьков и считывали в Tecan Spark с применением настроек флуориметра, представляющих собой возбуждение при 300 нм и излучение при 410 нм. Показания

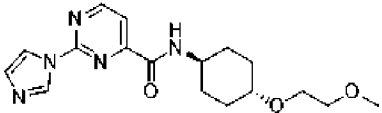
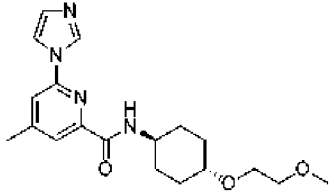
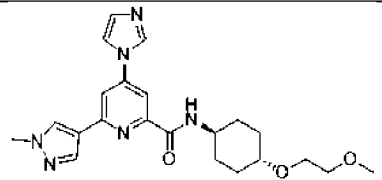
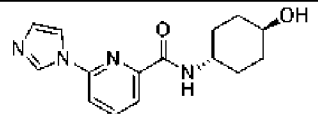
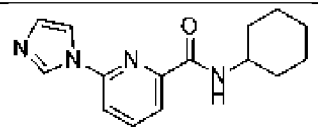
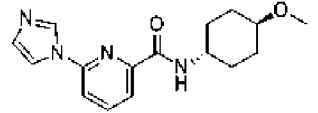
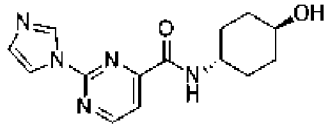
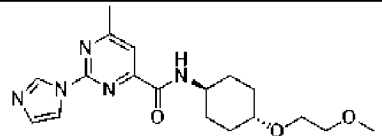
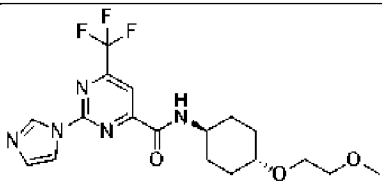
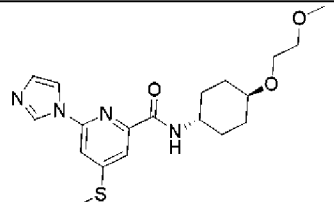
холостого раствора отнимали от всех значений. IC₅₀ для тестируемых соединений определяли с применением программного обеспечения Graphpad Prism v7.0.

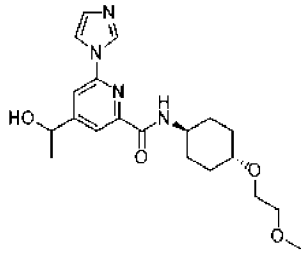
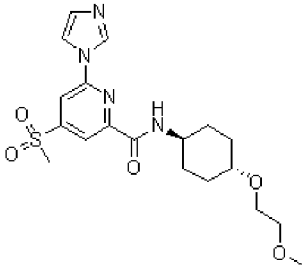
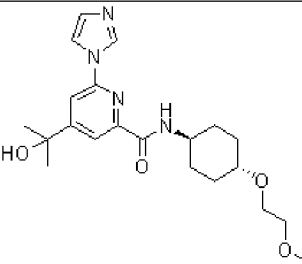
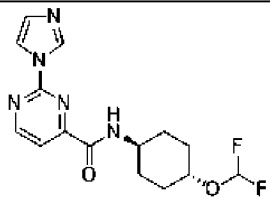
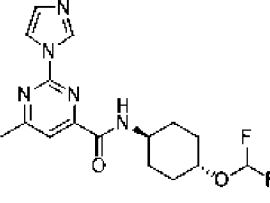
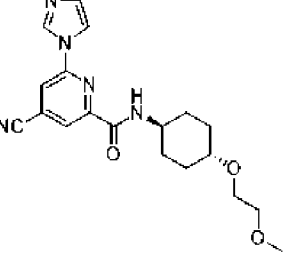
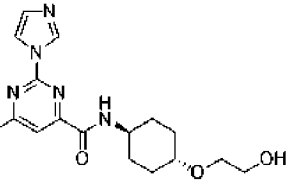
Таблица 3

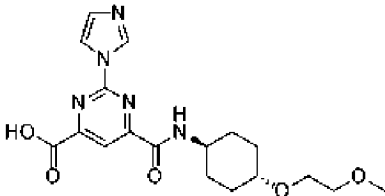
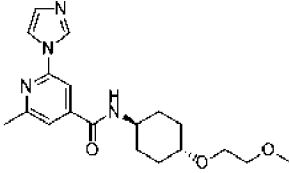
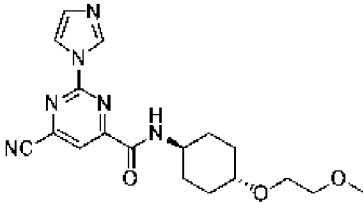
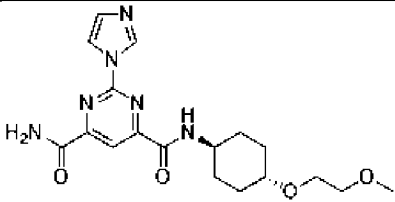
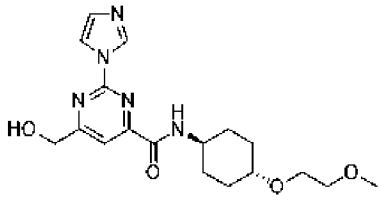
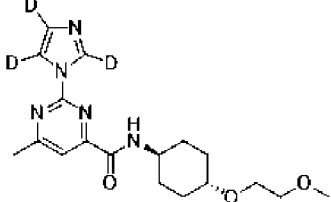
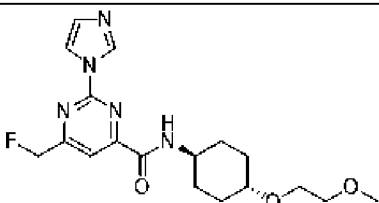
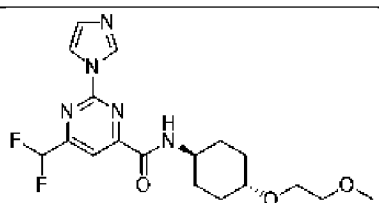
№ примера	Структура	IC ₅₀ hCD38 (нМ)
Пр. 1		60
Пр. 2		>100
Пр. 3		34
Пр. 4		3500
Пр. 5		256
Пр. 6		53
Пр. 7		>10000
Пр. 8		286

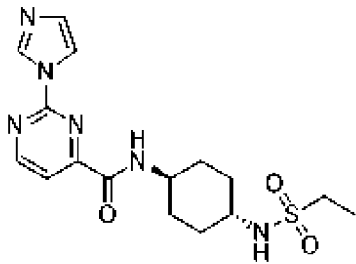
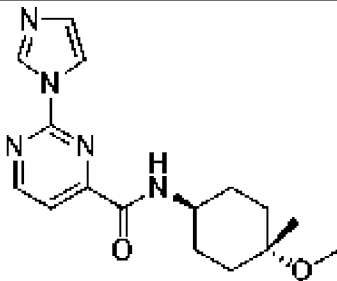
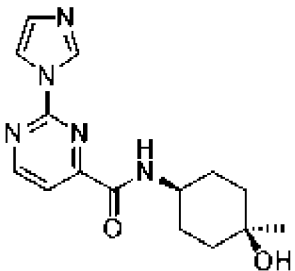
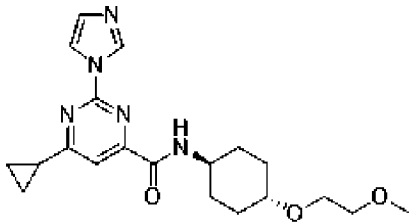
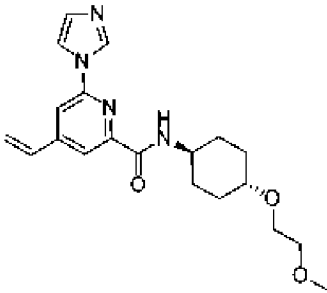
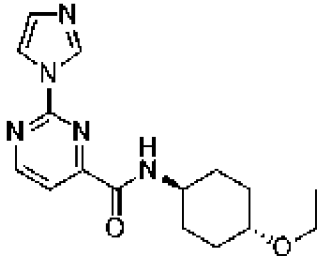
Пр. 9		10000
Пр. 10		4900
Пр. 11		49
Пр. 12		5
Пр. 13		40
Пр. 14		24
Пр. 15		42
Пр. 16		6,8
Пр. 17		7
Пр. 18		16

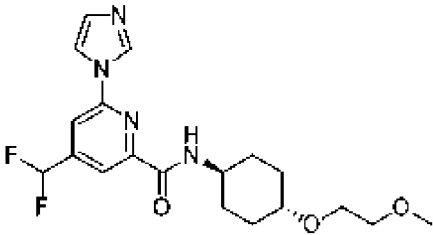
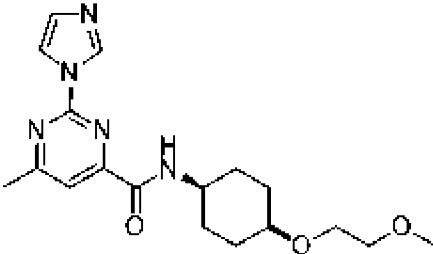
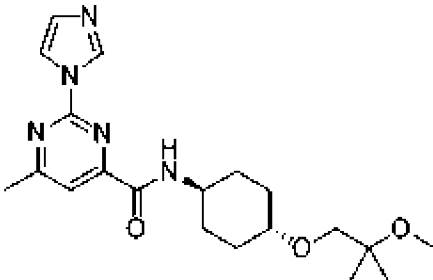
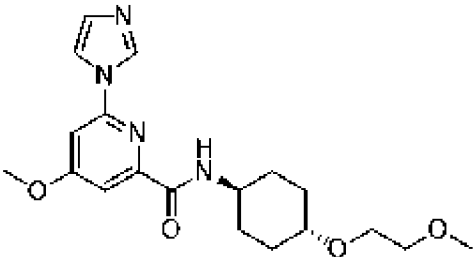
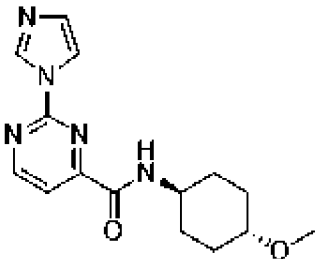
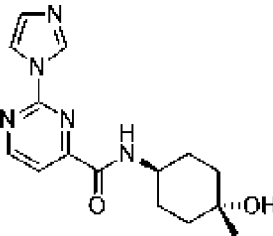
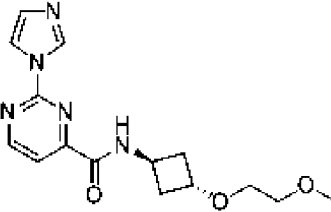
Пр. 19		45,9
Пр. 20		21,5
Пр. 21		996
Пр. 22		17,9
Пр. 23		21
Пр. 24		153
Пр. 25		12
Пр. 26		150
Пр. 27		4,2

Пр. 28		8,8
Пр. 29		31
Пр. 30		429
Пр. 31		54
Пр. 32		53
Пр. 33		52
Пр. 34		25,7
Пр. 35		7,4
Пр. 36		39
Пр. 37		42

Пр. 38		310
Пр. 39		137
Пр. 40		1900
Пр. 41		16
Пр. 42		4,8
Пр. 43		17
Пр. 44		12

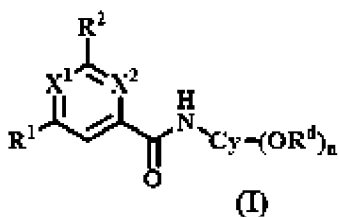
Пр. 45		28
Пр. 46		144
Пр. 47		31
Пр. 48		18
Пр. 49		15
Пр. 50		14
Пр. 51		17
Пр. 52		89

Пр. 53		16,6, 8,8
Пр. 54		28
Пр. 55		286
Пр. 56		50
Пр. 57		40
Пр. 58		16,5

Пр. 59		20,9
Пр. 60		2,4
Пр. 61		13,4
Пр. 62		86,7
Пр. 63		12,0
Пр. 64		91,1
Пр. 65		227

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X_1 и X_2 независимо представляют собой CH или N, при условии, что X_1 и X_2 одновременно не представляют собой CH;

Sy представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный оксогруппой или одной или двумя группами R^x , где R^x представляет собой галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 гидроксиалкил, $-NHSO_2C_1$ - C_4 алкил или $-SO_2C_1$ - C_4 алкил;

R^1 представляет собой -H, $-NR^aR^b$, галоген, -CN, $-C(=O)NH_2$, -COOH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 гидроксиалкил, C_2 - C_4 алкенил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 алкоксиалкил, C_1 - C_4 алкилтио, C_1 - C_4 алкилсульфон, C_1 - C_4 алкоксиалкилтио, C_1 - C_4 галогеналкилтио, C_1 - C_4 галогеналкокси, C_3 - C_4 циклоалкил или 5-членный гетероарил, где 5-членный гетероарил необязательно замещен одной, двумя или тремя C_1 - C_4 алкильными группами;

R^2 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя атомами дейтерия или C_1 - C_4 алкильными группами;

R^d представляет собой H, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 гидроксиалкил или C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_4 алкокси;

R^a и R^b независимо представляют собой -H или C_1 - C_4 алкил; и

n равняется 0 или 1.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X_1 и X_2 независимо представляют собой CH или N, при условии, что X_1 и X_2 одновременно не представляют собой CH;

Sy представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный оксогруппой или одной или двумя группами R^x , где R^x представляет собой галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 гидроксиалкил или SO_2Me ;

R^1 представляет собой -H, $-NR^aR^b$, галоген, -CN, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 алкоксиалкил, C_1 - C_4 алкилтио, C_1 - C_4 алкоксиалкилтио, C_1 - C_4 галогеналкилтио, C_1 - C_4 галогеналкокси или 5-членный гетероарил, где 5-членный гетероарил необязательно замещен одной, двумя или тремя C_1 - C_4 алкильными группами;

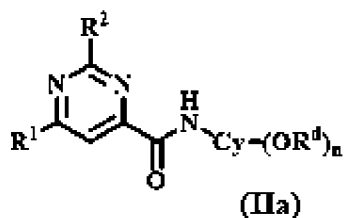
R^2 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя C_1 - C_4 алкильными группами;

R^d представляет собой H или C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_4 алкокси;

R^a и R^b независимо представляют собой -H или C_1 - C_4 алкил; и

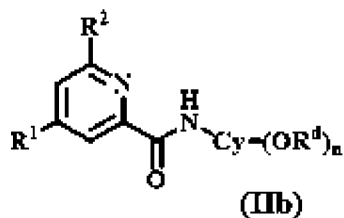
n равняется 0 или 1.

3. Соединение по п. 2, где соединение представлено структурной формулой (IIa):



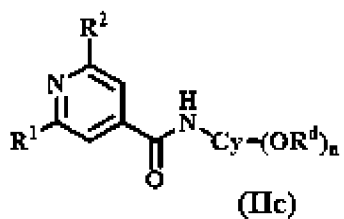
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 2, где соединение представлено структурной формулой (IIb):



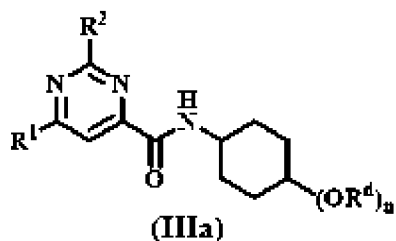
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 2, где соединение представлено структурной формулой (IIc):



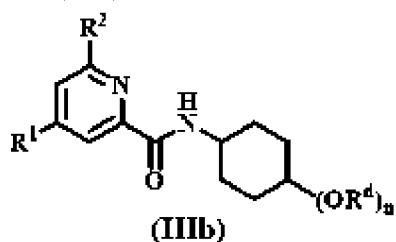
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 2 или п. 3, где соединение представлено структурной формулой (IIIa):



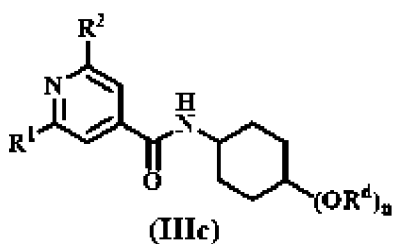
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 2 или п. 4, где соединение представлено структурной формулой (IIIb):



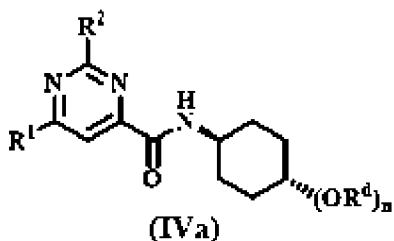
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 2 или п. 5, где соединение представлено структурной формулой (IIIc):



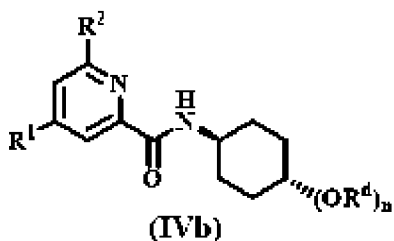
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по пп. 2, 3 или п. 6, где соединение представлено структурной формулой (IVa):



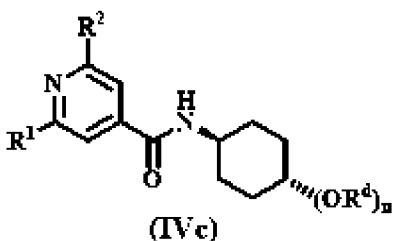
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по пп. 2, 4 или п. 7, где соединение представлено структурной формулой (IVb):



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по пп. 2, 5 или п. 8, где соединение представлено структурной формулой (IVc):



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-11, где n равняется 1.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-12, где R^d представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{1-4} алкокси.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-13, где R^d представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-14,

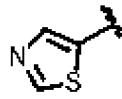
где R^d представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-11, где n равняется 0 или 1, и если n равняется 1, то R^d представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

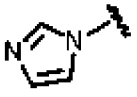
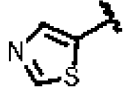
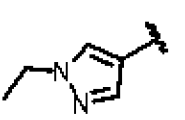
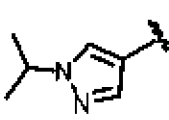
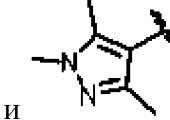
17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-16, где R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя C_{1-4} алкильными группами.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-17, где R^1 представляет собой имидазол, пиразол, триазол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, тиadiaзол или оксадиазол, необязательно замещенный одной, двумя или тремя C_{1-4} алкильными группами.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-18,

где R^1 выбран из группы, состоящей из ,  и , каждый из которых необязательно замещен одной, двумя или тремя C_{1-4} алкильными группами.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-18,

где R^1 выбран из группы, состоящей из , , , , ,  и .

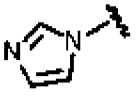
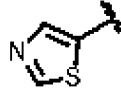
21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-16, где R^1 представляет собой $-\text{H}$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, галоген, $-\text{CN}$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 алкоксиалкил, C_1 - C_4 алкилтио, C_1 - C_4 алкоксиалкилтио или C_1 - C_4 галогеналкилтио.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-16 и п. 21, где R^1 представляет собой $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$, галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 галогеналкокси или C_1 - C_4 алкилтио.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-16, 21 и п. 22, где R^1 представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{NH}_2$.

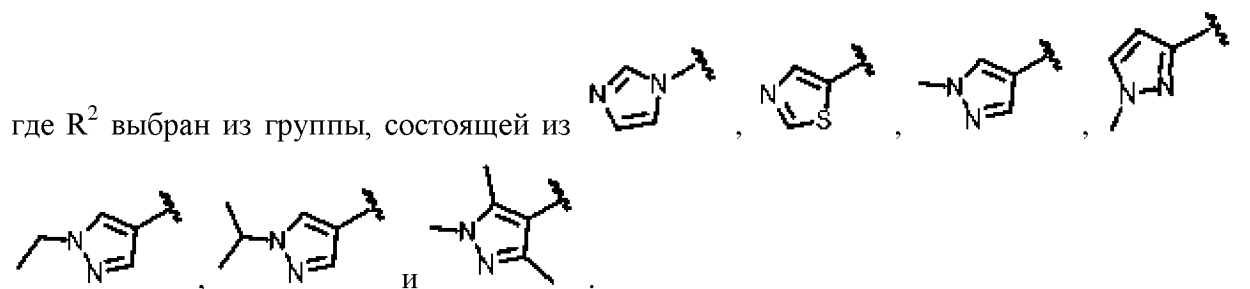
24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-23, где R^2 представляет собой имидазол, пиразол, триазол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, тиadiaзол или оксадиазол, необязательно замещенный одной, двумя или тремя C_{1-4} алкильными группами.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-24,

где R^2 выбран из группы, состоящей из ,  и , и

необязательно замещен одной, двумя или тремя C_{1-4} алкильными группами.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-24,



27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1, где R^1 представляет собой $-C(=O)NH_2$, $-COOH$, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} гидроксиалкил, C_2-C_4 алкенил, $-CN$, C_{1-4} алкилсульфон или C_3-C_4 циклоалкил.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п. 1 и п. 27, где R^1 представляет собой $-C(=O)NH_2$, $-COOH$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH=CH_2$, $-SO_2Me$ или циклопропил.

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1, 27 и п. 28, где R^2 представляет собой 5-членный гетероарил (например, имидазол), замещенный одним, двумя или тремя атомами дейтерия.

30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п. 1 и пп. 27-29, где R^d представляет собой C_{1-4} галогеналкил или C_{1-4} гидроксиалкил.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. по любому из п. 1 и пп. 27-30, где R^d представляет собой $-CHF_2$ или $-CH_2CH_2OH$.

32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п. 1 и пп. 27-31, где Su представляет собой циклогексил, замещенный $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$ (например, $-NHSO_2Et$).

33. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и соединение по любому из пп. 2-26 или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Способ лечения заболевания или состояния у субъекта, при котором обеспечивается польза при повышении уровней NAD^+ , включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 2-26 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 33.

35. Способ по п. 34, где заболевание или состояние представляет собой нарушение мышечной структуры, нарушение активации нейронов, нарушение, связанное с мышечной утомляемостью, нарушение, связанное с мышечной массой, метаболическое заболевание, рак, заболевание сосудов, заболевание сосудов глаза, заболевание глазных мышц или заболевание почек.

36. Способ по п. 35, где

нарушение мышечной структуры выбрано из миопатии Бетлема, болезни центрального стержня, врожденной диспропорции типов мышечных волокон, дистальной

мышечной дистрофии (MD), MD Дюшенна-Беккера, MD Эмери-Дрейфуса, плече-лопаточно-лицевой MD, миопатии гиалиновых телец, конечностно-поясной MD, нарушений, связанных с мышечными натриевыми каналами, миотонической хондродистрофии, миотонической дистрофии, миотубулярной миопатии, заболевания, характеризующегося образованием немалиновых телец, окулофарингеальной MD и стрессового недержания мочи;

нарушение активации нейронов выбрано из бокового амиотрофического склероза, болезни Шарко-Мари-Тута, синдрома Гийена-Барре, синдрома Ламберта-Итона, рассеянного склероза, миастении гравис, поражения нервов, периферической невропатии, спинальной мышечной атрофии, позднего паралича локтевого нерва и токсического нервномышечного нарушения;

нарушение, связанное с мышечной утомляемостью, выбрано из синдрома хронической усталости, диабета (I или II типа), болезни накопления гликогена, фибромиалгии, атаксии Фридрейха, перемежающейся хромоты, миопатии, обусловленной накоплением липидов, MELAS, мукополисахаридоза, болезни Помпе или тиреотоксической миопатии; нарушение, связанное с мышечной массой, представляет собой кахексию, дегенерацию хряща, церебральный паралич, синдром сдавления, миопатию критических состояний, миозит с включенными тельцами, полимиозит, мышечную атрофию (дисфункциональную), саркопению, стероидную миопатию и системную красную волчанку;

заболевание, связанное с бета-окислением, выбрано из системного дефицита переносчика карнитина карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT) II, дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (LCHAD или VLCAD), дефицита трифункционального фермента, дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи (MCAD), дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой цепью (SCAD) и рибофлавин-чувствительных нарушений β -окисления (RR-MADD);

метаболическое заболевание выбрано из гиперлипидемии, дислипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипохолестеринемии HDL, гиперхолестеринемии LDL и/или не-HDL холестеринемии, гиперпротеинемии VLDL, дислипопротеинемии, гипопропротеинемии аполипопротеина A-I, атеросклероза, атеросклеротического заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярного заболевания, заболевания периферического кровообращения, метаболического синдрома, синдрома X, ожирения, диабета (I или II типа), гипергликемии, инсулинорезистентности, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинизма, диабетического осложнения, сердечной недостаточности, инфаркта сердечной мышцы, кардиомиопатии, гипертензии, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), тромба, болезни Альцгеймера, нейродегенеративного заболевания, демиелинизирующего заболевания, рассеянного склероза, лейкодистрофии надпочечников, дерматита, псориаза, акне, старения кожи,

трихоза, воспаления, артрита, астмы, синдрома гиперчувствительного кишечника, язвенного колита, болезни Крона и панкреатита;

рак выбран из рака ободочной кишки, рака толстого кишечника, рака кожи, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичников и рака легкого;

заболевание сосудов выбрано из недостаточности периферических сосудов, заболевания периферических сосудов, перемежающейся хромоты, заболевания периферических сосудов (PVD), заболевания периферических артерий (PAD), окклюзионного заболевания периферических артерий (PAOD) и периферической облитерирующей артериопатии;

заболевание сосудов глаза выбрано из возрастной макулярной дегенерации (AMD), болезни Штаргардта, гипертонической ретинопатии, диабетической ретинопатии, ретинопатии, макулярной дегенерации, кровоизлияния в сетчатку и глаукомы;

заболевание глазных мышц выбрано из косоглазия, прогрессирующей внешней офтальмоплегии, эзотропии, экзотропии, нарушения рефракции и аккомодации, гиперметропии, миопии, астигматизма, анизометропии, пресбиопии, нарушений аккомодации и внутренней офтальмоплегии; и

заболевание почек выбрано из гломерулонефрита, гломерулосклероза, нефротического синдрома, гипертонического нефросклероза, острого нефрита, рецидивирующей гематурии, стойкой гематурии, хронического нефрита, быстро прогрессирующего нефрита, острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, диабетической нефропатии и синдрома Барттера.

37. Способ по п. 34, где заболевание или состояние выбрано из наследственной липодистрофии, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), почечного ишемически-реперфузионного повреждения (IRI), ишемически-реперфузионного повреждения сердца, мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера, диабета (I типа или II типа), ожирения и саркопении.

38. Способ по п. 34, где заболевание или состояние выбрано из болезни Альперса, CPEO - хронической прогрессирующей внешней офтальмоплегии, синдрома Кирнса-Сейра (KSS), наследственной оптической невропатии Лебера (LHON), MELAS - митохондриальной миопатии, энцефаломиопатии, лактоацидоза и инсультоподобных эпизодов, MERRF - миоклонической эпилепсии и болезни разорванных красных волокон, NARP - нейрогенной мышечной слабости, атаксии и пигментного ретинита, синдрома Пирсона, ототоксичности, индуцированной средством химиотерапии на основе платины, синдрома Коккейна, пигментной ксеродермы А, валлеровской дегенерации и HIV-индуцированной липодистрофии.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и соединение по любому из п. 1 и пп. 27-32 или его фармацевтически приемлемую соль.

40. Способ лечения заболевания или состояния у субъекта, при котором обеспечивается польза при повышении уровней NAD⁺, включающий введение субъекту

эффективного количества соединения по любому из п. 1 и пп. 27-32 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 39.

41. Способ по п. 40, где заболевание или состояние представляет собой нарушение мышечной структуры, нарушение активации нейронов, нарушение, связанное с мышечной утомляемостью, нарушение, связанное с мышечной массой, метаболическое заболевание, рак, заболевание сосудов, заболевание сосудов глаза, заболевание глазных мышц или заболевание почек.

42. Способ по п. 41, где нарушение мышечной структуры выбрано из миопатии Бетлема, болезни центрального стержня, врожденной диспропорции типов мышечных волокон, дистальной мышечной дистрофии (MD), MD Дюшенна-Беккера, MD Эмери-Дрейфуса, плече-лопаточно-лицевой MD, миопатии гиалиновых телец, конечностно-поясной MD, нарушений, связанных с мышечными натриевыми каналами, миотонической хондродистрофии, миотонической дистрофии, миотубулярной миопатии, заболевания, характеризующегося образованием немалиновых телец, окулофарингеальной MD и стрессового недержания мочи;

нарушение активации нейронов выбрано из бокового амиотрофического склероза, болезни Шарко-Мари-Тута, синдрома Гийена-Барре, синдрома Ламберта-Итона, рассеянного склероза, миастении гравис, поражения нервов, периферической невропатии, спинальной мышечной атрофии, позднего паралича локтевого нерва и токсического нервномышечного нарушения;

нарушение, связанное с мышечной утомляемостью, выбрано из синдрома хронической усталости, диабета (I или II типа), болезни накопления гликогена, фибромиалгии, атаксии Фридрейха, перемежающейся хромоты, миопатии, обусловленной накоплением липидов, MELAS, мукополисахаридоза, болезни Помпе или тиреотоксической миопатии; нарушение, связанное с мышечной массой, представляет собой кахексию, дегенерацию хряща, церебральный паралич, синдром сдавления, миопатию критических состояний, миозит с включенными тельцами, полимиозит, мышечную атрофию (дисфункциональную), саркопению, стероидную миопатию и системную красную волчанку;

заболевание, связанное с бета-окислением, выбрано из системного дефицита переносчика карнитина карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT) II, дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью (LCHAD или VLCAD), дефицита трифункционального фермента, дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи (MCAD), дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой цепью (SCAD) и рибофлавин-чувствительных нарушений β -окисления (RR-MADD);

метаболическое заболевание выбрано из гиперлипидемии, дислипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипохолестеринемии HDL, гиперхолестеринемии LDL и/или не-HDL холестеринемии, гиперпротеинемии VLDL, дислипопротеинемии, гипопропротеинемии аполипопротеина A-I, атеросклероза,

атеросклеротического заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярного заболевания, заболевания периферического кровообращения, метаболического синдрома, синдрома Х, ожирения, диабета (I или II типа), гипергликемии, инсулинорезистентности, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинизма, диабетического осложнения, сердечной недостаточности, инфаркта сердечной мышцы, кардиомиопатии, гипертензии, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), тромба, болезни Альцгеймера, нейродегенеративного заболевания, демиелинизирующего заболевания, рассеянного склероза, лейкодистрофии надпочечников, дерматита, псориаза, акне, старения кожи, трихоза, воспаления, артрита, астмы, синдрома гиперчувствительного кишечника, язвенного колита, болезни Крона и панкреатита;

рак выбран из рака ободочной кишки, рака толстого кишечника, рака кожи, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичников и рака легкого;

заболевание сосудов выбрано из недостаточности периферических сосудов, заболевания периферических сосудов, перемежающейся хромоты, заболевания периферических сосудов (PVD), заболевания периферических артерий (PAD), окклюзионного заболевания периферических артерий (PAOD) и периферической облитерирующей артериопатии;

заболевание сосудов глаза выбрано из возрастной макулярной дегенерации (AMD), болезни Штаргардта, гипертонической ретинопатии, диабетической ретинопатии, ретинопатии, макулярной дегенерации, кровоизлияния в сетчатку и глаукомы;

заболевание глазных мышц выбрано из косоглазия, прогрессирующей внешней офтальмоплегии, эзотропии, экзотропии, нарушения рефракции и аккомодации, гиперметропии, миопии, астигматизма, анизометропии, пресбиопии, нарушений аккомодации и внутренней офтальмоплегии; и

заболевание почек выбрано из гломерулонефрита, гломерулосклероза, нефротического синдрома, гипертонического нефросклероза, острого нефрита, рецидивирующей гематурии, стойкой гематурии, хронического нефрита, быстро прогрессирующего нефрита, острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, диабетической нефропатии и синдрома Барттера.

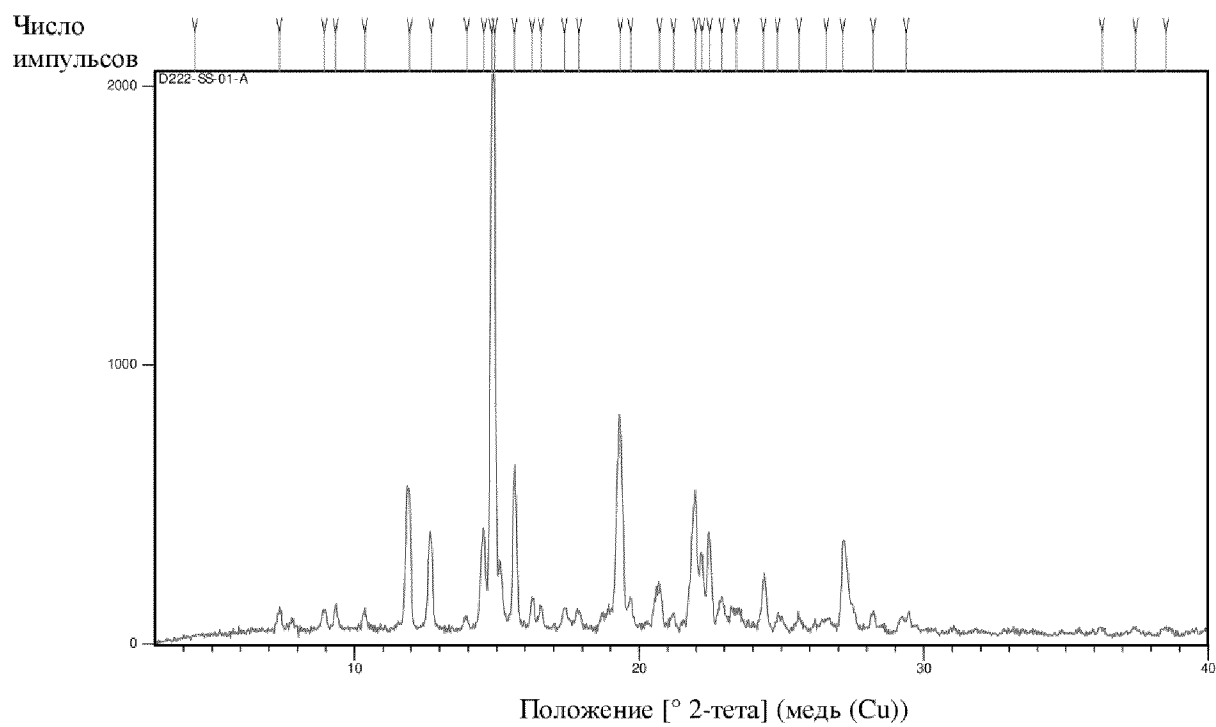
43. Способ по п. 40, где заболевание или состояние выбрано из наследственной липодистрофии, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), почечного ишемически-реперфузионного повреждения (IRI), ишемически-реперфузионного повреждения сердца, мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера, диабета (I типа или II типа), ожирения и саркопении.

44. Способ по п. 40, где заболевание или состояние выбрано из болезни Альперса, СРЕО - хронической прогрессирующей внешней офтальмоплегии, синдрома Кирнса-Сейра (KSS), наследственной оптической невропатии Лебера (LHON), MELAS - митохондриальной миопатии, энцефаломиопатии, лактоацидоза и инсультоподобных эпизодов, MERRF - миоклонической эпилепсии и болезни разорванных красных волокон,

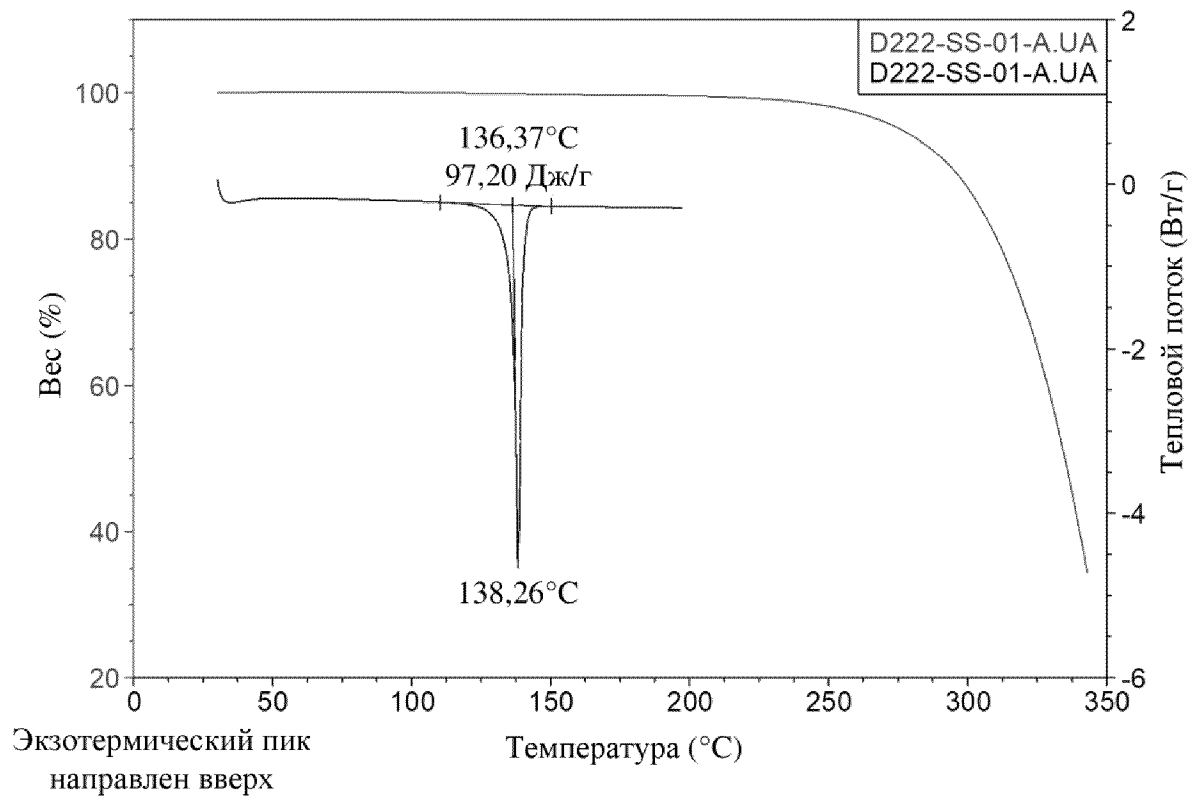
NARP - нейрогенной мышечной слабости, атаксии и пигментного ретинита, синдрома Пирсона, ототоксичности, индуцированной средством химиотерапии на основе платины, синдрома Коккейна, пигментной ксеродермы А, валлеровской дегенерации и HIV-индуцированной липодистрофии.

По доверенности

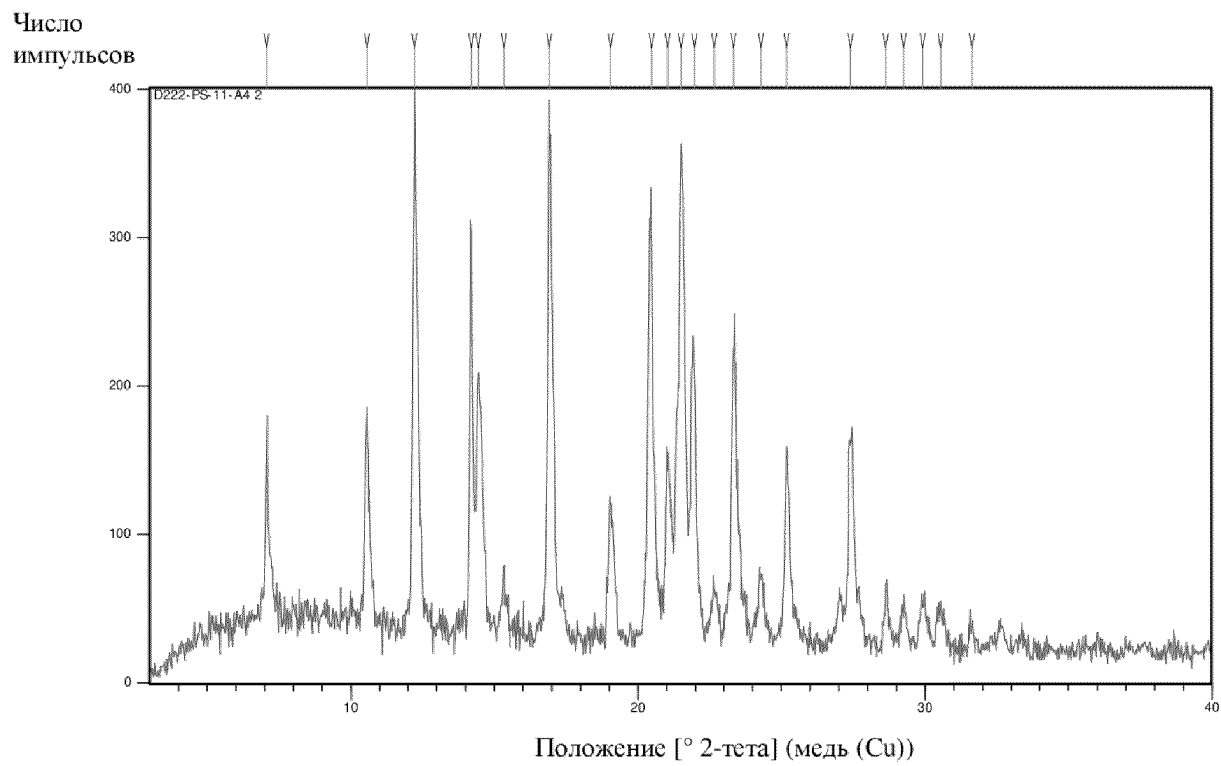
1/4



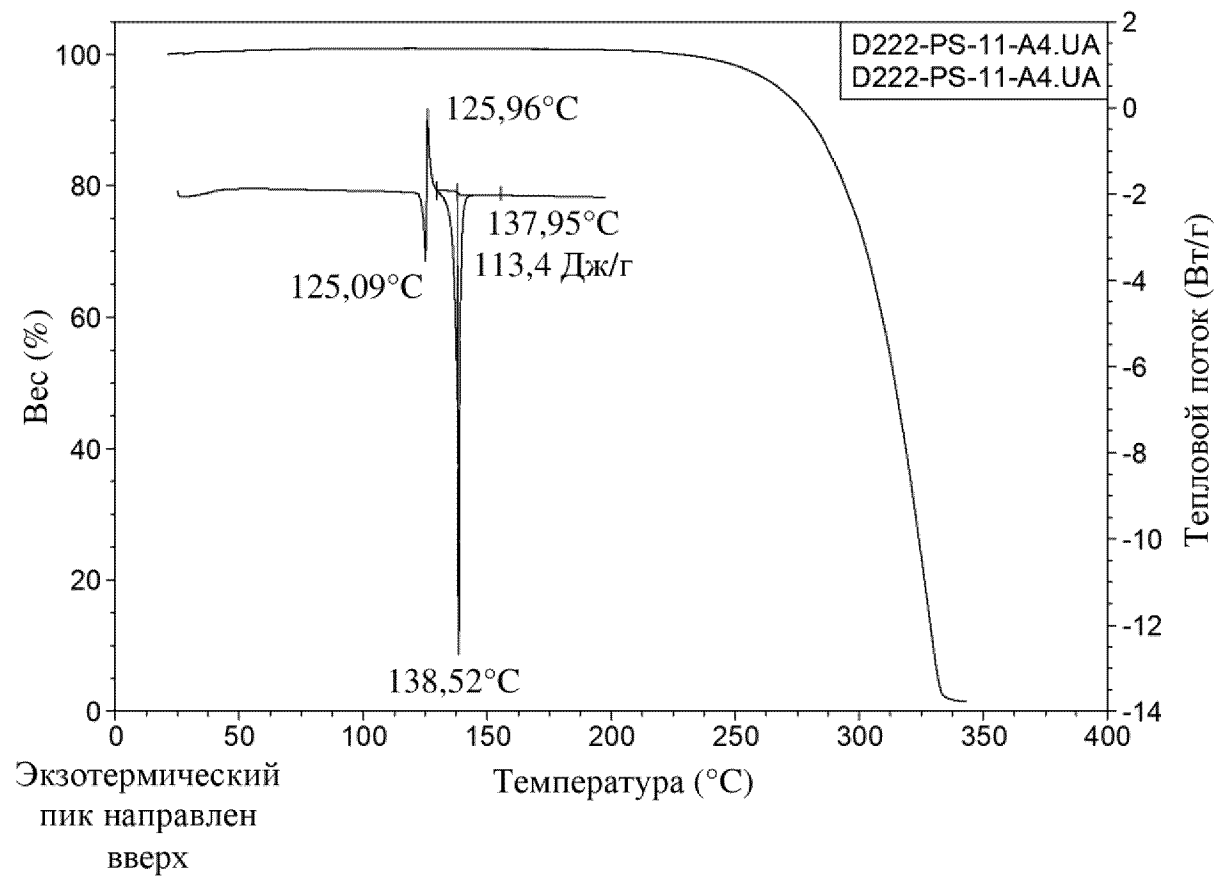
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4