

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293431** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.23

(22) Дата подачи заявки
2021.05.13

(51) Int. Cl. *A61P 9/00* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА LPA И ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/034,220; 63/130,242

(32) 2020.06.03; 2020.12.23

(33) US

(86) PCT/US2021/032293

(87) WO 2021/247217 2021.12.09

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бествейтер Брайан П. (CA), Ду
Чжиминь, Фаранд Джули, Каплан
Джошуа А. (US), Филлипс Бартон В.
(умер), Тан Дорис Т., Венкатарамани
Чандрасекар, Ван Пейюань, Ян
Кин С., Загорская Анна (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится по существу к соединениям, которые связываются с рецептором 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1) и действуют как антагонисты LPA1. Изобретение дополнительно относится к применению соединений для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний и/или состояний посредством связывания LPA1, включая фиброз и заболевания печени, такие как неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерстициальное заболевание легких (ILD) или хроническое заболевание почек (CKD).

A1

202293431

202293431

A1

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА LPA И ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает в соответствии с параграфом 119(е) раздела 35 Свода законов США (U.S.C.) преимущество предварительной заявки на патент США № 63/034,220, поданной 3 июня 2020 г., и предварительной заявки на патент США № 63/130,242, поданной 23 декабря 2020 г., содержание которых полностью включено в настоящий документ для всех целей путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые связываются с и действуют как антагонисты рецептора лизофосфатидной кислоты (LPA), такого как LPAR1. Изобретение дополнительно относится к применению соединений для лечения и/или профилактики заболеваний и/или состояний, связанных с одним или более рецепторами LPA, например, заболевания или состояния, ассоциированного с LPAR1.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Лизофосфатидные кислоты (моноацилглицерин-3-фосфат, LPA) представляют собой класс биологически активных фосфолипидов, которые могут быть получены из лизофосфатидилхолина (LPC), например, с помощью фермента аутоаксина. Типичная LPA содержит глицерин, присоединенную сложноэфирной связью жирную кислоту в положении *sn*-1 и группу фосфатной головки в положении *sn*-3. Были выявлены LPA с различными жирными кислотами, включая пальмитоилую LPA (16 : 0), стеарилоилую LPA (18 : 0), олеоилую LPA (18 : 1), линолеоилую LPA (18 : 2) и арахидонильную LPA (20 : 4). LPA вызывает широкий спектр клеточных ответов, таких как пролиферация, дифференцировка, выживание, миграция, адгезия, инвазия и морфогенез, через семейство родопсин-подобных сопряженных с G-белками рецепторов (GPCR). Были охарактеризованы шесть рецепторов LPA и было обнаружено, что они отличаются по распределению в тканях и по нисходящим сигнальным путям. Эти шесть рецепторов LPA часто взаимозаменяемо называют LPAR1-6 (ген) или LPA1-6 (белок). Было показано, что опосредованная рецептором LPA сигнализация влияет на многие биологические процессы, такие как заживление ран, иммунитет, канцерогенез, ангиогенез и нейрогенез.

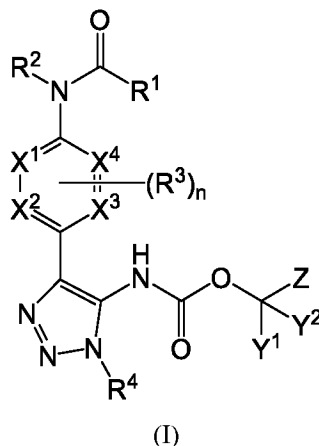
[0004] В исследованиях *in vivo* с использованием мышей с дефицитом LPA-рецепторов или определенных инструментальных соединений был показан потенциал LPA-рецепторов как возможных мишеней для лекарственных средств при разнообразных заболеваниях, включая рак, фиброз, воспаление, боль и сердечно-сосудистые заболевания. Недавно было проведено клиническое исследование антагонистов LPAR1 в связи с фиброзными патологическими состояниями, такими как идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз.

[0005] Сохраняется потребность в антагонистах LPA, обладающих желательной избирательностью, эффективностью, метаболической устойчивостью или сниженными вредными эффектами.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем изобретении предложены соединения, используемые в качестве ингибиторов рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA1). Изобретение дополнительно относится к применению соединений для лечения и/или профилактики заболеваний и/или состояний посредством связывания LPA1 указанными соединениями.

[0007] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль,

в котором:

R^1 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3–10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$,

$-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил и причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} алкил и каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} циклоалкил необязательно замещены 1–3 галогенами; или

R^1 представляет собой $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, при этом каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, причем каждый C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–4 R^{1E} , которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1E} независимо выбран из галогена, циано, гидроксид, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-O-R^{1F1}$, $-N(R^{1F1})(R^{1F2})$, $-C(O)N(R^{1F1})(R^{1F2})$,

$-NR^{1F1}C(O)R^{1F2}$, $-S(O)_{0-2}R^{1F1}$, $-S(O)_2N(R^{1F1})(R^{1F2})$ и $-NR^{1F1}S(O)_2R^{1F2}$, причем каждый R^{1F1} и R^{1F2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, при этом каждый R^{1E} алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–3 R^{1G} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1G} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, гидроксид, галоген или циано;

R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и

C_{3-10} циклоалкила; или

R^2 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{1-6} алкила;

каждый R^3 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-R^{2A1}$ и $-N(R^{2A1})(R^{2A2})$, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом каждый R^{2A1} и R^{2A2} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами, которые могут быть одинаковыми или разными;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси, $-C(O)N(R)^{4A1}$ и $-N(R)^{4A1}(R)^{4A2}$, причем каждый R^{4A1} и R^{4A2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил; или

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 3–6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из CH и N ;

каждый Y^1 и Y^2 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из дейтерия, галогена, циано, C_{2-3} алкинила, C_{1-4} алкокси и $-C(O)NH-(C_{1-4}H_{3-9})$; и

Z представляет собой C₁₋₈ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₂ арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила, при этом C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из C₁₋₄ алкокси и галогена; или

Y¹ и Z вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₂ арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из циано, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₆₋₁₀ арила и галогена, при этом C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C₁₋₄ алкокси и галогена, и при этом C₆₋₁₀ арил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси и галогена, а Y² представляет собой водород или дейтерий.

[0008] В некоторых варианты осуществления в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли

R¹ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 3–10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен 1–4 R^{1A}, которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, –N(R^{1B1})(R^{1B2}), –O–R^{1B1}, –S–R^{1B1}, –C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2}), –NR^{1B1}C(O)R^{1B2}, –NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3}), –S(O)₀₋₂R^{1B1}, –S(O)₂N(R^{1B1})(R^{1B2}) и –NR^{1B1}S(O)₂R^{1B2}, причем каждый R^{1B1}, R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C}, которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C₁₋₄ алкил, галоген, циано, –O–R^{1D1} или –N(R^{1D1})(R^{1D2}) и при этом каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; или

R¹ представляет собой –O–R^{1D1} или –N(R^{1D1})(R^{1D2}), при этом каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил, причем каждый C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен 1–4 R^{1E}, которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1E} независимо выбран из галогена, циано, гидроксид, оксо, C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3–10-членного

гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-\text{O}-\text{R}^{1\text{F}1}$, $-\text{N}(\text{R}^{1\text{F}1})(\text{R}^{1\text{F}2})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1\text{F}1})(\text{R}^{1\text{F}2})$, $-\text{NR}^{1\text{F}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{F}2}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{1\text{F}1}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1\text{F}1})(\text{R}^{1\text{F}2})$ и $-\text{NR}^{1\text{F}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1\text{F}2}$, причем каждый $\text{R}^{1\text{F}1}$ и $\text{R}^{1\text{F}2}$ независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, при этом каждый $\text{R}^{1\text{E}}$ алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–3 $\text{R}^{1\text{G}}$, которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый $\text{R}^{1\text{G}}$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, гидроксильная группа, галоген или циано;

R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{3-10} циклоалкила; или

R^2 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{1-6} алкила;

каждый R^3 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-\text{O}-\text{R}^{2\text{A}1}$ и $-\text{N}(\text{R}^{2\text{A}1})(\text{R}^{2\text{A}2})$, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом каждый $\text{R}^{2\text{A}1}$ и $\text{R}^{2\text{A}2}$ независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами, которые могут быть одинаковыми или разными;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})^{4\text{A}1}$ и $-\text{N}(\text{R})^{4\text{A}1}(\text{R})^{4\text{A}2}$, причем каждый $\text{R}^{4\text{A}1}$ и $\text{R}^{4\text{A}2}$ независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил; или

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 3–6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из CH и N ;

каждый Y^1 и Y^2 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из дейтерия, галогена, циано, C_{2-3} алкинила, C_{1-4} алкокси и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_{1-4}\text{H}_{3-9})$; и

Z представляет собой C_{1-8} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, при этом C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3

заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из C₁₋₄ алкокси и галогена; или

Y¹ и Z вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₂ арил, 3-12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из циано, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₆₋₁₀ арила и галогена, при этом C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C₁₋₄ алкокси и галогена, и при этом C₆₋₁₀ арил необязательно замещен 1-3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси и галогена, а Y² представляет собой водород или дейтерий.

[0009] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

[0010] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат одно или более (например, одно, два, три, четыре, одно или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции дополнительно содержат терапевтически эффективное количество одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемых солей.

[0011] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы ингибирования активности LPAR1 у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (например, соединения формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh) или (IIi)), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

[0012] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения пациента, имеющего опосредованное LPAR1 состояние, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем документе (например, соединения формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh) или (IIi)), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0013] Настоящее изобретение относится к антагонистам рецепторов LPA, таким как антагонисты LPAR1. Изобретение также относится к композициям и способам, относящимся к антагонистам LPAR1, и к применению таких соединений для лечения и/или профилактики заболеваний и состояний, опосредованных LPAR1. Раскрытие также относится к композициям и способам лечения и/или профилактики заболевания печени, включающим антагонист LPAR1 в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

[0014] Обычно считается, что пациенты с определенными заболеваниями, опосредованными LPAR1, такими как рак, фиброз, воспаление, боль и сердечно-сосудистые заболевания или заболевания печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH), могут получить полезный эффект от лечения антагонистом LPAR1 и необязательно одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Определения и общие параметры

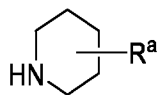
[0015] Приведенное ниже описание выполнено с пониманием того, что настоящее изобретение следует рассматривать в качестве примера заявленного объекта изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления. Заголовки, применяемые в настоящем изобретении, предложены для удобства и не должны толковаться как ограничивающие формулу изобретения каким-либо образом. Варианты осуществления, проиллюстрированные под любым заголовком, могут быть объединены с вариантами осуществления, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

[0016] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в данной области. Следует отметить, что употребление в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает ссылку на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Так, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

[0017] В контексте настоящего описания следующие термины и фразы должны по существу иметь указанные ниже значения, если только контекст, в котором они применяются, не указывает на иное.

[0018] Тире («—»), которое не стоит между двумя буквами или символами, применяют для указания точки прикрепления заместителя. Например, $-\text{CONH}_2$ присоединяется через атом углерода. Тире в начале или в конце химической группы ставят для удобства; химические группы можно изображать с одним или более тире или без него без утраты их обычного значения. Волнистой линией, пересекающей линию структуры, указывают точку присоединения группы. Если этого не требуют химические свойства или структура, направленность не указывается и не подразумевается порядком, в котором написана или названа химическая группа. Сплошная линия, выходящая из центра кольца, указывает на то, что точка присоединения заместителя на кольцо может находиться на любом атоме кольца. Например, R^a в приведенной ниже структуре может

быть присоединен к любому из пяти атомов углерода в кольце или R^a может заместить водород, присоединенный к атому азота в кольце;



[0019] Префикс «C_{u-v}» указывает на то, что следующая за ним группа имеет от *u* до *v* атомов углерода. Например, термин «C₁₋₆ алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода. Аналогичным образом, термин «*x-y*-членные» кольца, где *x* и *y* представляют собой числовые диапазоны, например, «3–12-членный гетероцикл», относится к кольцу, содержащему *x-y* атомов (например, 3–12), до 80% которых могут представлять собой гетероатомы, такие как N, O, S, P, а остальные атомы представляют собой углерод.

[0020] Также могут применяться или не применяться определенные общепринятые альтернативные химические наименования. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., также может называться «алкиленовой» группой или «алкиленильной» группой, или «алкилильной» группой, «ариленовой» группой или «ариленильной» группой, или «арилильной» группой соответственно.

[0021] «Соединение, раскрытое в настоящем документе», или «соединение по настоящему изобретению», или «соединение, предложенное в настоящем документе», или «соединение, описанное в настоящем документе» относится к соединениям формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (II_d), (IIe), (If), (IIg), (IIh) или (Ii). Также к ним относятся конкретные соединения 1–338, представленные в настоящем документе (например, примеры 1–92).

[0022] Ссылка на термин «примерно» в отношении значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. В определенных вариантах осуществления термин «примерно» включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах осуществления термин «примерно» включает указанное количество $\pm 5\%$. В определенных других вариантах осуществления термин «примерно» включает указанное количество $\pm 1\%$. Кроме того, термин «примерно *X*» включает описание «*X*». Также все элементы, указанные в единственном числе, могут быть использованы и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Так, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области.

[0023] Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В настоящем документе алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C₁₋₂₀ алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C₁₋₈ алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C₁₋₆ алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т. е. C₁₋₄ алкил) или от 1 до 3 атомов углерода (т. е. C₁₋₃ алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное количество атомов углерода, называется химическим наименованием или идентифицируется молекулярной формулой, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие это количество атомов углерода; так, например,

термин «бутил» включает н-бутил (т. е. $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), втор-бутил (т. е. $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), изобутил (т. е. $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) и трет-бутил (т. е. $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); а термин «пропил» включает н-пропил (т. е. $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) и изопропил (т. е. $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

[0024] Термин «алкенил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C_{2-20} алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C_{2-8} алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C_{2-6} алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C_{2-4} алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

[0025] Термин «алкинил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C_{2-20} алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C_{2-8} алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C_{2-6} алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C_{2-4} алкинил). Термин «алкинил» также включает те группы, которые имеют одну тройную связь и одну двойную связь.

[0026] Термин «алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

[0027] Термин «ацил» относится к группе $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; причем каждый из них может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Примеры ацила включают формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

[0028] Термин «амино» относится к группе $-\text{NR}^y\text{R}^z$, в которой R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, арила, гетероарила, циклоалкила или гетероциклила; причем каждый из них может быть необязательно замещен.

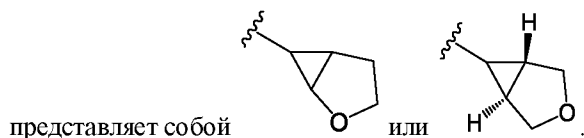
[0029] Термин «арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическая) или множество колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. В настоящем документе арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-20} арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-12} арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил не охватывает или никоим образом не перекрывается с гетероарилом, как определено ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарильным кольцом, то полученная кольцевая система является гетероарильной.

[0030] Термин «циано» или «карбонитрил», относится к группе $-\text{CN}$.

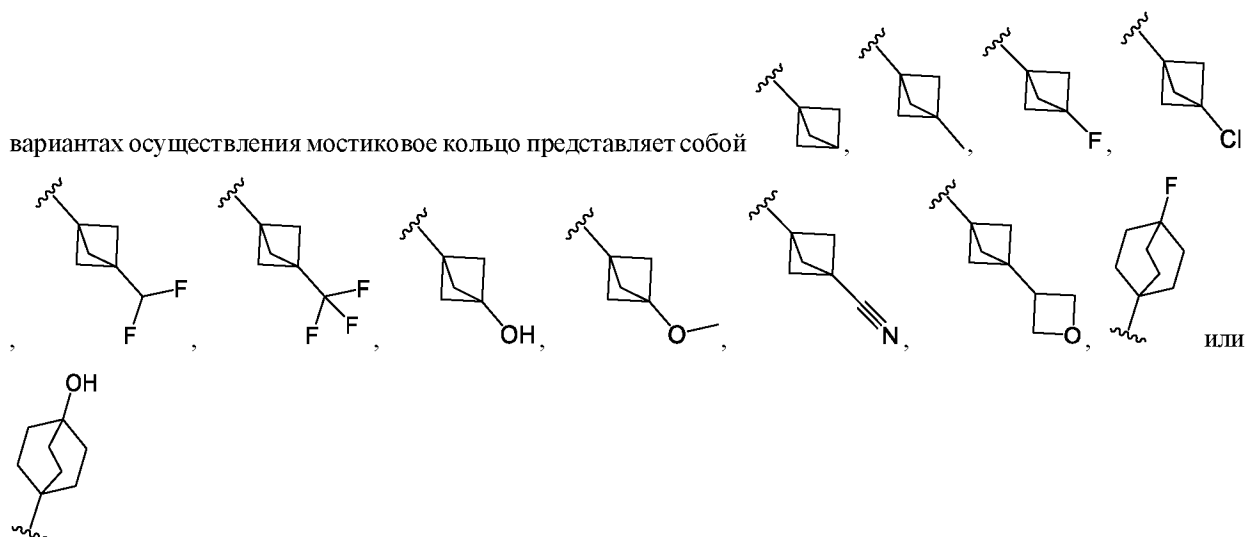
[0031] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или множество колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т. е. циклическую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь). В настоящем документе циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-12}

циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-8} циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-6} циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

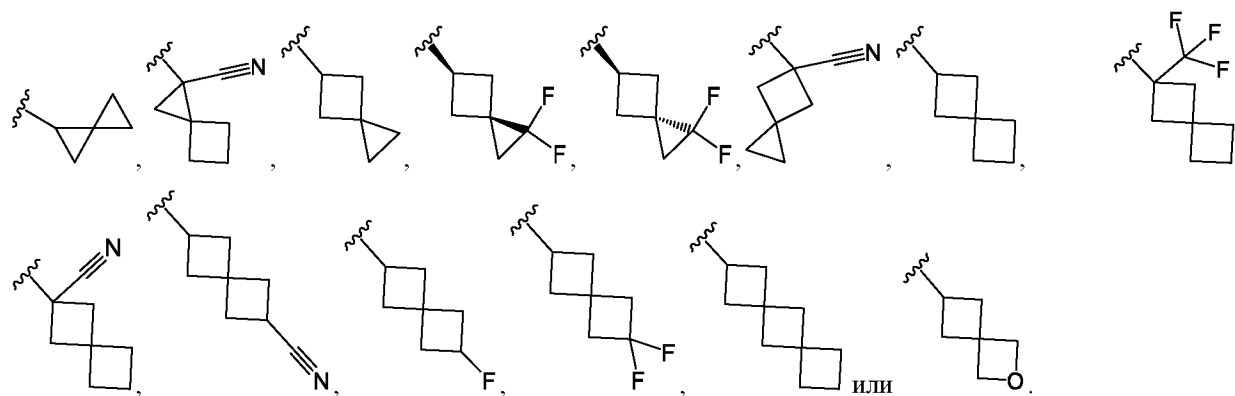
[0032] Термин «конденсированный» относится к кольцу, которое связано со смежным кольцом. В некоторых вариантах осуществления конденсированная кольцевая система представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления конденсированная кольцевая система представляет собой оксациклогексан. В некоторых вариантах осуществления конденсированная кольцевая система



[0033] Термин «мостиковый» относится к конденсации колец, где несмежные атомы на кольце соединены двухвалентным заместителем, таким как алкиленильная группа, причем алкиленильная группа содержит один или два гетероатома, или одним гетероатомом. Примерами мостиковых кольцевых систем являются хинуклидин и адмантан. В некоторых вариантах осуществления мостиковое кольцо представляет собой бициклопентанил (бицикло[1.1.1] пентанил) или бициклооктанил (бицикло[2.2.2]октанил). В некоторых



[0034] Термин «спиро» относится к кольцевому заместителю, который соединен посредством двух связей на одном и том же атоме углерода. Примеры спирогрупп включают 1,1-диэтилциклопентан, диметилдиоксолан и 4-бензил-4-метилпиперидин, где циклопентан и пиперидин соответственно являются спирозаместителями. В некоторых вариантах осуществления спирозаместитель представляет собой спиропентанил (спиро[a.b]пентанил), спирогексан, спирогептанил или спиродеканил. В некоторых вариантах осуществления спирозаместитель представляет собой



[0035] Термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод.

[0036] Термин «гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, множество колец или множество конденсированных колец с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем документе гетероарил включает от 1 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-12} гетероарил) или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-8} гетероарил); и от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом, как определено выше.

[0037] Термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» относится к неароматической циклической алкильной группе с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем документе термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» относится к кольцам, которые, если не указано иное, являются насыщенными или частично насыщенными, например, в некоторых вариантах осуществления термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» относится к кольцам, которые, там, где это указано, являются частично насыщенными. Термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» включает гетероциклоалкенильные группы (т. е. гетероциклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или множество колец, причем множество колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спирокольцами. В настоящем документе гетероциклил имеет от 2 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{2-20} гетероциклил), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{2-12} гетероциклил), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{2-10} гетероциклил), от 2 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C_{2-8} гетероциклил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-12} гетероциклил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-8} гетероциклил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-6} гетероциклил); и имеет от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранные из азота, кислорода или серы. Примеры гетероциклильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил и морфолинил. В настоящем документе термины «гетероцикл», «гетероциклил» и «гетероциклическое кольцо» применяются взаимозаменяемо.

[0038] Термин «гидроксид», или «гидроксил», относится к группе –ОН.

[0039] Термин «оксо» относится к группе (=O) или (O).

[0040] Термин «сульфонил» относится к группе –S(O)₂R^c, в которой R^c представляет собой алкил, гетероцикл, циклоалкил, гетероарил или арил. Примеры сульфонила представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

[0041] Если графическое представление группы заканчивается атомом азота с одной связью, эта группа, если не указано иное, представляет собой группу –NH₂. Аналогичным образом, если не указано иное, атом (-ы) водорода подразумеваются и считаются присутствующими там, где это необходимо с учетом знания специалиста в данной области о полной валентности или обеспечении стабильности.

[0042] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Кроме того, термин «необязательно замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе может быть замещен или не замещен функциональной группой, отличной от водорода.

[0043] Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе замещены одним или более заместителями, отличными от водорода, при условии, что не превышена нормальная валентность этого обозначенного атома. Один или более заместителей включают, без ограничений, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, аминокс, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксильный эфир, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, гетероалкил, гетероарил, гетероцикл, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации. Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, присоединяемыми *ad infinitum* (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т. д.), не должны включаться в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное число последовательных замен в соединениях, описанных в настоящем документе, составляет три. Например, последовательные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены ((замещенным арилом)замещенным арилом)замещенным арилом. Аналогичным образом, приведенные выше определения не должны включать недопустимые шаблоны замены (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или гетероарильные группы, имеющие два смежных атома кислорода в кольце). Такие недопустимые шаблоны замены хорошо известны специалисту в данной области. Термин «замещенный», если его применяют для модификации химической группы, может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Например, термин «замещенный арил» включает, без ограничений, «алкиларил». Если не указано иное, когда группа описана как необязательно замещенная, любые заместители группы сами по себе являются незамещенными.

[0044] В некоторых вариантах осуществления термин «замещенный алкил» относится к алкильной группе, имеющей один или более заместителей, включая гидроксил, галоген, аминокс, алкокси, циклоалкил,

гетероциклил, арил и гетероарил. В дополнительных вариантах осуществления термин «замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, имеющей один или более заместителей, включая алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, amino, алкокси, галоген, оксо и гидроксил; «замещенный гетероциклил» относится к гетероциклильной группе, имеющей один или более заместителей, включая алкил, amino, галогеналкил, гетероциклил, циклоалкил, арил, гетероарил, алкокси, галоген, оксо и гидроксил; «замещенный арил» относится к арильной группе, имеющей один или более заместителей, включая галоген, алкил, amino, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, алкокси и циано; «замещенный гетероарил» относится к гетероарильной группе, содержащей один или более заместителей, включая галоген, amino, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, алкокси и циано, а «замещенный сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R$, в которой R замещен одним или более заместителями, включая алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил. В других вариантах осуществления один или более заместителей могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксилом, алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых замещен. В других вариантах осуществления заместители могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, алкокси, гидроксилом, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых не замещен.

[0045] В некоторых вариантах осуществления замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил и/или замещенный гетероарил включает циклоалкил, гетероциклил, арил и/или гетероарил, который имеет на кольцевом атоме заместитель, через который циклоалкил, гетероциклил, арил и/или гетероарил присоединен к остальной части соединения. Например, в приведенной ниже функциональной группе циклопропил замещен метильной группой:



[0046] Описания, представленные для иллюстрации в настоящем документе, можно соответствующим образом реализовать на практике в отсутствие любого элемента или элементов, ограничения или ограничений, которое (-ые) явно не описано (-ы) в настоящем документе. Таким образом, например, термины «содержащий», «включающий», «закрывающий в себе» и т. д. следует понимать в широком смысле и без ограничений. Кроме того, в настоящем документе термины и выражения применяются для описания, а не для ограничения, и применение таких терминов и выражений не имеет целью полное или частичное исключение каких-либо эквивалентов приведенных и описанных признаков или их частей, при этом допускается возможность различных модификаций в пределах объема заявленного изобретения.

[0047] Соединения по настоящему изобретению могут иметь форму фармацевтически приемлемой соли. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. Соединения по настоящему изобретению могут иметь форму фармацевтически приемлемой соли. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. В случае если соединения по настоящему изобретению содержат одну или более кислотных или основных групп, изобретение также включает их

соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически пригодные для использования соли. Таким образом, соединения по настоящему изобретению, содержащие кислотные группы, могут присутствовать на этих группах и могут применяться в соответствии с изобретением, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или аммонийных солей. Более точные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммонием или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтанолламин, аминокислоты или другие основания, известные специалистам в данной области. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат одну или более основных групп, т. е. группы, которые могут быть протонированы, могут присутствовать и могут применяться в соответствии с изобретением в форме их солей присоединения с неорганическими или органическими кислотами. Примеры приемлемых кислот включают хлороводород, бромоводород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновые кислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалевую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалистам в данной области.

[0048] Если соединения по настоящему изобретению одновременно содержат в молекуле кислотные и основные группы, изобретение также включает, помимо упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли могут быть получены обычными способами, которые известны специалисту в данной области, например, путем приведения соединений в контакт с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергирующем агенте либо путем анионного или катионного обмена с другими солями.

[0049] Настоящее изобретение также включает все соли соединений по настоящему изобретению, которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для применения в фармацевтических препаратах, но которые можно применять, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей. Кислоты и основания, используемые для реакции с базовым соединением с образованием фармацевтически приемлемых солей (солей присоединения кислоты или основания соответственно), известны специалисту в данной области. Аналогичным образом, способы получения фармацевтически приемлемых солей из базового соединения (при раскрытии) известны специалисту в данной области и описаны, например, в публикации Berge, at al. Journal of Pharmaceutical Science, Jan. 1977 vol. 66, No.1 и других источниках.

[0050] Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть подвергнуты таутомеризации. Причем могут образовываться таутомеры, например, кето-енольные таутомеры соединений или их пролекарств, и индивидуальные формы, т. е., например, как кето-форма, так и енольная форма находится в рамках объема настоящего изобретения, а также их смеси в любом соотношении. То же самое относится и к стереоизомерам, таким как, например, энантиомеры, цис/транс-изомеры, диастереомеры, конформеры и т. п.

[0051] Термин «защитная группа» относится к функциональной группе соединения, которая маскирует или изменяет свойства функциональной группы или свойства соединения в целом. Химические защитные группы и стратегии установки/снятия защиты хорошо известны в данной области. См., например, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Защитные группы часто используют для маскирования реакционной способности определенных функциональных групп, чтобы обеспечить эффективность желаемых химических реакций, например, создание и разрушение химических связей, упорядоченным и запланированным образом. Термин «снятие защиты» относится к удалению защитной группы.

[0052] Специалисту в данной области будет понятно, что если списки альтернативных заместителей включают элементы, которые из-за своих требований по валентности или по иным причинам не могут применяться для замещения конкретной группы, то список предназначен для чтения с учетом знаний специалиста в данной области и включения только тех элементов списка, которые подходят для замещения конкретной группы.

[0053] Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в форме сольватов, например, тех, которые включают сольватированную воду, или фармацевтически приемлемые сольваты, такие как спирты, в частности этанол. «Сольват» образуется путем взаимодействия растворителя и соединения.

[0054] В определенных вариантах осуществления предложены оптические изомеры, рацематы или другие их смеси соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль или смесь. При необходимости изомеры могут быть разделены способами, хорошо известными в данной области, например посредством жидкостной хроматографии. В таких ситуациях один энантиомер или диастереомер, т. е. оптически активная форма, может быть получен путем асимметричного синтеза или путем разделения. Например, разделение можно осуществлять традиционными способами, такими как кристаллизация в присутствии разделяющего агента или хроматография с применением, например, колонки для хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

[0055] Термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, которые соединены такими же связями, но имеют разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. В настоящем изобретении предусмотрены различные стереоизомеры и их смеси и включены «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются не накладывающимися зеркальными изображениями друг друга. «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга.

[0056] Соединения, раскрытые в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли могут в некоторых вариантах осуществления иметь асимметричный центр и, таким образом, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)-, или как (*D*)- или (*L*)- для аминокислот. Некоторые варианты осуществления включают все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)-и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)-изомеры могут быть

получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или отделены с использованием традиционных методик, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из приемлемого оптически чистого предшественника или разделения рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат двойные олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, то предполагается, что соединения включают геометрические изомеры как E, так и Z.

[0057] Композиции, предложенные в настоящем документе, которые включают соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или смесь, могут включать рацемические смеси или смеси, содержащие энантиомерный избыток одного энантиомера, или отдельные диастереомеры, или диастереомерные смеси. Все такие изомерные формы этих соединений явным образом включены в настоящий документ так же, как если бы каждая изомерная форма была перечислена конкретно и по отдельности.

[0058] Любая приведенная в настоящем документе формула или структура также должна представлять немеченные формы, а также меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут входить в состав соединений по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, без ограничений, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Включены различные меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченные изотопами соединения могут использоваться для исследований метаболизма, кинетики реакций, методик обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиотерапии пациентов. Меченные изотопами соединения настоящего изобретения и их пролекарства можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, путем замещения не меченного изотопами реагента легко доступным реагентом, меченным изотопами.

[0059] Раскрытие также включает «дейтерированные аналоги» соединений, раскрытых в настоящем документе, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, замещаются дейтерием, в котором n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость к метаболизму, и, таким образом, использоваться для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы (I) при введении млекопитающему, такому как человек. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,» Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524–527 (1984). Такие соединения синтезируют хорошо известными из уровня техники способами, например с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были заменены дейтерием.

[0060] Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения по изобретению могут иметь благоприятные свойства DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарственных средств), связанные с распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные повышенной метаболической стабильностью, например больший период полувыведения *in vivo*, потребность в меньшей дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченное ^{18}F , может использоваться для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ.

[0061] Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определять с помощью коэффициента изотопного обогащения. В соединениях по настоящему изобретению любой атом, не обозначенный конкретно как определенный изотоп, должен представлять любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда позиция обозначена конкретно как H, или «водород», следует понимать, что в этой позиции водород имеет распространенный в природе изотопный состав. Соответственно, в соединениях настоящего описания любой атом, обозначенный конкретно как дейтерий (D), представляет собой дейтерий.

[0062] Кроме того, в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, или его соединение-пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

[0063] «Фармацевтическая композиция» обозначает один или более активных ингредиентов и один или более инертных ингредиентов, которые образуют носитель, а также любой продукт, который прямо или косвенно образуется в результате объединения, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или более ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут охватывать любую композицию, полученную путем смешивания по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

[0064] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает эксципиенты или агенты, такие как растворители, разбавители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и т. п., которые не разрушительны для раскрытого соединения или его применения. Применение таких носителей и агентов для получения композиций фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)).

[0065] Термины «IC₅₀» или «EC₅₀» относятся к ингибирующей концентрации, необходимой для достижения 50% максимального желаемого эффекта. Во многих случаях в настоящем документе максимальный желаемый эффект представляет собой ингибирование LPA-индуцированной активации LPAR1. Этот показатель получают с использованием анализа *in vitro*, такого как анализ мобилизации кальция, оценивающего зависящее от концентрации ингибирование активности LPA-индуцированной активности LPAR1.

[0066] Термин «лечение» или «проведение лечения» представляет собой подход к достижению благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желательные клинические результаты могут включать один или более из следующих: а) ингибирование заболевания или состояния (например, ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); б) замедление или остановка развития одного или более клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, профилактика или задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния и/или профилактика или замедление распространения (например, метастазирования) заболевания или состояния); и/или с) облегчение заболевания, т. е. инициирование обратного развития клинических симптомов (например, облегчение течения заболевания, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или состояния, усиление эффекта другого лекарственного препарата, замедление прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или повышение выживаемости. В некоторых вариантах осуществления термин «лечение» или «проведение лечения» означает введение соединения или фармацевтически приемлемой соли формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (If), (IIg), (IIh) или (Iii), чтобы: (i) отсрочить начало заболевания, то есть предотвратить развитие клинических симптомов заболевания или отсрочить его развитие; (ii) затормозить развитие заболевания, то есть купировать развитие клинических симптомов; и/или (iii) облегчить заболевание, то есть вызвать регрессию клинических симптомов или их тяжести.

[0067] Термин «профилактика» или «предотвращение» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть введены субъекту (включая человека), который подвержен риску этого заболевания или состояния или имеет его в семейном анамнезе.

[0068] Термин «субъект» относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут использоваться в терапии человека и/или ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

[0069] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров, пролекарства или дейтерированного аналога означает количество, достаточное для осуществления лечения при введении субъекту, для обеспечения терапевтического эффекта, такого как облегчение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для ослабления симптома заболевания или состояния, реагирующего на антагонисты LPAR1. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и подлежащего лечению заболевания или состояния, веса и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения, и его может легко определить рядовой специалист в данной области.

Перечень аббревиатур и сокращений

Сокращение	Значение
ACN или MeCN	Ацетонитрил
водн.	Водный
Bn	Бензил
COPD	Хроническое обструктивное заболевание легких
DCM	Дихлорметан
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DPPA	Дифенилфосфориазид
EA	Этилацетат
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота
ИЭР	Ионизация электрораспылением
Et	Этил
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
ч или час (-ы)	Час (-ы)
HBSS	Сбалансированный солевой раствор Хенкса
HCC	Гепатоцеллюлярная карцинома
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХМС или ЖХ/МС	Жидкостная хроматография — масс-спектрометрия
LPA	Лизофосфатидная кислота
LPC	Лизофосфатидилхолин
Me	Метил
MeOH	Метанол

МС	Масс-спектрометрия
m/z	Отношение массы к заряду
НАДФН	Дигидроникотинамид-адениндинуклеотидфосфат
NAFLD	Неалкогольная жировая дистрофия печени
NASH	Неалкогольный стеатогепатит
ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
ПБЦ	Первичный билиарный цирроз
РЕ	Простой петролейный эфир
ПСХ	Первичный склерозирующий холангит
об/мин	Оборотов в минуту
КТ или комн. темп.	Комнатная температура
насыщ.	Насыщенный
ТЕМРО	2,2,6,6-тетраметилпиперидин 1-оксил
TFA	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТЗР	Ангидрид пропанфосфоновой кислоты

[0070] В настоящем документе термин «антагонист LPAR1» относится к любому агенту, способному связываться и ингибировать LPAR1. LPAR1, также известный как LPA₁, представляет собой GPCR, связывающий липидную сигнальную молекулу лизофосфатидной кислоты (LPA). Примеры эталонных последовательностей LPAR1 включают эталонные последовательности из базы данных NCBI NP_001392 (человеческий белок), NP_001277415 (мышинный белок), NM_001401 (человеческая мРНК) и NM_001290486 (мышинная мРНК). Антагонисты LPAR1 могут выступать в роли конкурентных ингибиторов полных или частичных агонистов LPAR1 или в виде обратных агонистов. Активность антагониста LPAR может быть измерена способами, известными в данной области, такими как описанные и цитируемые в Castelino *et al.*, 2010 *Arthritis Rheum.* 2011 May; 63(5): 1405–1415 или Swaney *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.* 2011 Mar;336(3):693–700.

[0071] В настоящем документе термин «ингибитор АСС» относится к любому агенту, способному связываться и ингибировать ацетил-КоА-карбоксилазу (АСС). Ингибиторы АСС могут действовать как ингибиторы или частичные ингибиторы АСС. Агент может представлять собой химическое соединение или биологическую молекулу (например, белок или антитело). Активность ингибитора АСС может быть

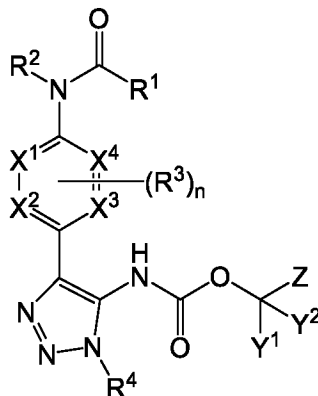
измерена способами, известными в данной области, такими как описанные и цитируемые в патенте США № 8,969,557 и/или в патенте США № 10,208,063, оба из которых полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

[0072] Упомянутый в настоящем документе «ингибитор ASK1» может представлять собой любой агент, способный инактивировать регулирующую сигнал апоптоза киназу 1 (ASK1). Агент может представлять собой химическое соединение или биологическую молекулу (например, белок или антитело). Активность белка ASK1 может быть измерена несколькими разными способами. Например, активность белка ASK1 может быть определена на основе способности белка ASK1 фосфорилировать белок-субстрат. Известны способы выявления ингибитора ASK1 (см., например, US 2007/0276050). К примерам белков-субстратов ASK1 относятся MAPKK3, MAPKK4, MAPKK6, MAPKK7 или их фрагменты. Активность белка ASK1 также может быть измерена по уровню фосфорилирования белка ASK1, например уровню фосфорилирования остатка треонина в белке ASK1, соответствующего треонину 838 (T838) полноразмерного белка ASK1 человека или треонину 845 (T845) полноразмерного белка ASK1 мыши. Например, если белок ASK1 содержит полноразмерную последовательность белка ASK1 человека, ингибитор ASK1 может уменьшать фосфорилирование T838 полноразмерной последовательности белка ASK1 человека. Для определения уровня фосфорилирования можно применять сайт-специфическое антитело против ASK1 T838 человека или ASK1 T845 мыши.

[0073] В настоящем документе термин «агонист FXR» относится к любому агенту, способному связывать и активировать фарнезоид X-рецептор (FXR), который можно называть рецептором желчной кислоты (BAR) или рецептором NR1H4 (член 4 группы H подсемейства 1 ядерных рецепторов). Агонисты FXR могут выступать в роли агонистов или частичных агонистов FXR. Агент может представлять собой химическое соединение или биологическую молекулу (например, белок или антитело). Активность агониста FXR может быть измерена несколькими разными способами, например, в анализе *in vitro* с использованием бесклеточного анализа методом резонансной передачи энергии флуоресценции (FRET), как описано в Pellicciari, et al. Journal of Medicinal Chemistry, 2002 vol. 15, No. 45:3569–72.

Соединения

[0074] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

в котором:

R^1 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3–10-членный гетероцикл, имеющий 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил, имеющий 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, при этом каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, и

при этом каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} алкил и каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} циклоалкил необязательно замещены 1–3 галогенами, или

R^1 представляет собой $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом каждый C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–4 R^{1E} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1E} независимо выбран из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-O-R^{1F1}$, $-N(R^{1F1})(R^{1F2})$, $-C(O)N(R^{1F1})(R^{1F2})$,

$-NR^{1F1}C(O)R^{1F2}$, $-S(O)_{0-2}R^{1F1}$, $-S(O)_2N(R^{1F1})(R^{1F2})$ и $-NR^{1F1}S(O)_2R^{1F2}$, причем каждый R^{1F1} и R^{1F2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, при этом каждый R^{1E} алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен 1–3 R^{1G} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1G} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, гидрокси, галоген или циано;

R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и

C_{3-10} циклоалкила; или

R^2 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{1-6} алкила;

каждый R^3 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-R^{2A1}$ и $-N(R)^{2A1}(R)^{2A2}$, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом каждый R^{2A1} и R^{2A2} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами, которые могут быть одинаковыми или разными;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси, $-C(O)N(R)^{4A1}$ и $-N(R)^{4A1}(R)^{4A2}$, причем каждый R^{4A1} и R^{4A2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил; или

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 3–6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из CN и N ;

каждый Y^1 и Y^2 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из дейтерия, галогена, циано, C_{2-3} алкинила, C_{1-4} алкокси и $-C(O)NH-(C_{1-4}H_{3-9})$; и

Z представляет собой C_{1-8} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, при этом C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена; или

Y^1 и Z вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{6-10} арила и галогена, при этом C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом C_{6-10} арил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и галогена, а Y^2 представляет собой водород или дейтерий.

[0075] В некоторых варианты осуществления в соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли

R^1 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3–10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$ и при этом каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; или

R^1 представляет собой $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, при этом каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, причем каждый C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–4 R^{1E} , которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1E} независимо выбран из галогена, циано, гидрокси, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-O-R^{1F1}$, $-N(R^{1F1})(R^{1F2})$, $-C(O)N(R^{1F1})(R^{1F2})$, $-NR^{1F1}C(O)R^{1F2}$, $-S(O)_{0-2}R^{1F1}$, $-S(O)_2N(R^{1F1})(R^{1F2})$ и $-NR^{1F1}S(O)_2R^{1F2}$, причем каждый R^{1F1} и R^{1F2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, при этом каждый R^{1E} алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–3 R^{1G} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1G} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, гидрокси, галоген или циано;

R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{3-10} циклоалкила; или

R^2 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{1-6} алкила;

каждый R^3 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-R^{2A1}$ и $-N(R^{2A1})(R^{2A2})$, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом каждый R^{2A1} и R^{2A2} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами, которые могут быть одинаковыми или разными;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси, $-C(O)N(R)^{4A1})$ и $-N(R)^{4A1})(R)^{4A2})$, причем каждый R^{4A1} и R^{4A2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил; или

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 3–6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

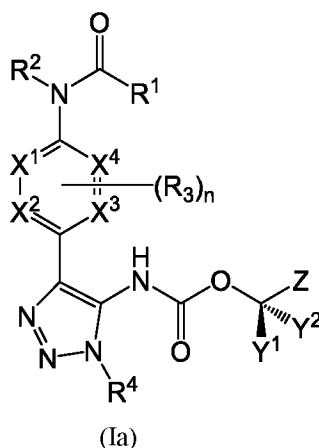
каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из CN и N ;

каждый Y^1 и Y^2 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из дейтерия, галогена, циано, C_{2-3} алкинила, C_{1-4} алкокси и $-C(O)NH-(C_{1-4}H_{3-9})$; и

Z представляет собой C_{1-8} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, при этом C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена; или

Y^1 и Z вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{6-10} арила и галогена, при этом C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом C_{6-10} арил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и галогена, а Y^2 представляет собой водород или дейтерий.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0077] В некоторых варианты осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой водород.

[0078] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из циано и F. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли R^4 представляет собой $-CH_3$.

[0079] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли X^1 представляет собой CH, X^2 представляет собой CH, X^3 представляет собой CH, а X^4 представляет собой CH.

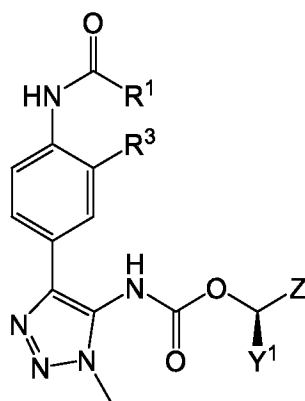
[0080] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли X^1 представляет собой $C(R)^3$, X^2 представляет собой CH, X^3 представляет собой CH, а X^4 представляет собой CH.

[0081] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли X^1 представляет собой $C(R)^3$, X^2 представляет собой CH, X^3 представляет собой $C(R)^3$, а X^4 представляет собой CH.

[0082] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CH, X^3 представляет собой CH, а X^4 представляет собой $C(R)^3$.

[0083] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли X^1 представляет собой CH, X^2 представляет собой N, X^3 представляет собой CH, а X^4 представляет собой $C(R)^3$.

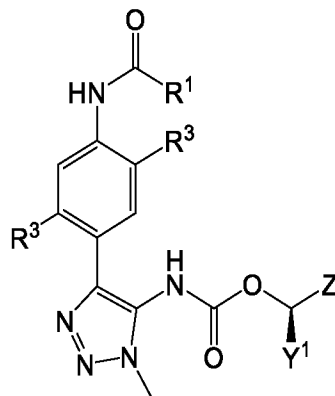
[0084] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли X^1 представляет собой $C(R)^3$, X^2 представляет собой N, X^3 представляет собой CH, а X^4 представляет собой CH.



(IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль.

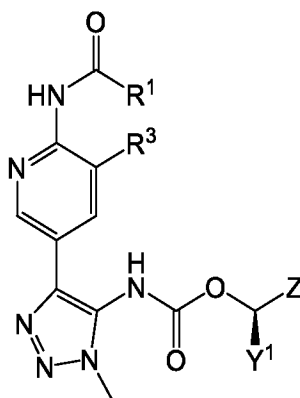
[0096] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIb):



(IIb)

или его фармацевтически приемлемую соль, причем все R³ могут быть одинаковыми или разными.

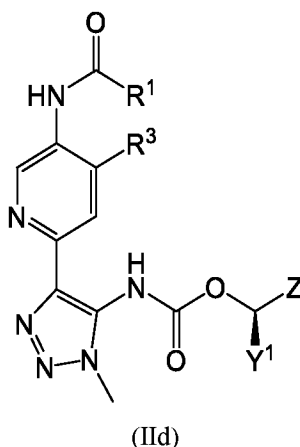
[0097] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIc):



(IIc)

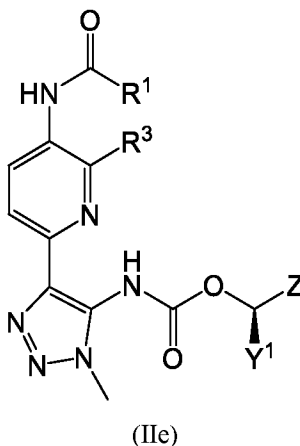
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0098] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (II_d):



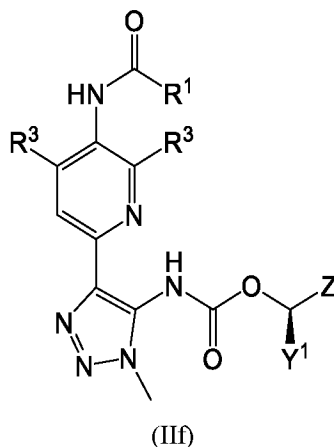
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0099] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (II_e):



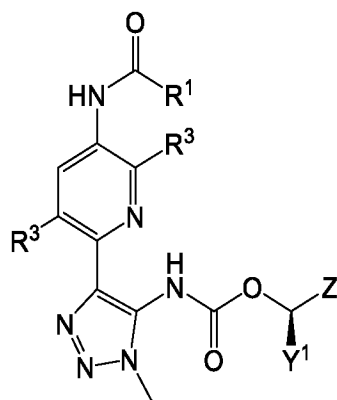
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0100] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (III_f):



или его фармацевтически приемлемую соль, причем все R³ могут быть одинаковыми или разными.

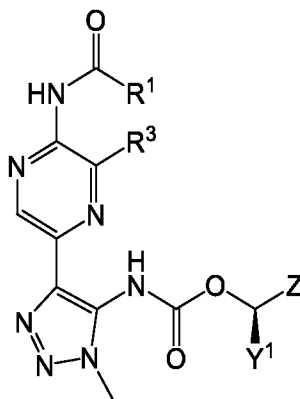
[0101] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIg):



(IIg)

или его фармацевтически приемлемую соль, причем все R³ могут быть одинаковыми или разными.

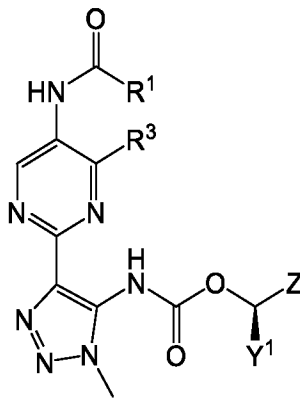
[0102] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIh):



(IIh)

или его фармацевтически приемлемую соль.

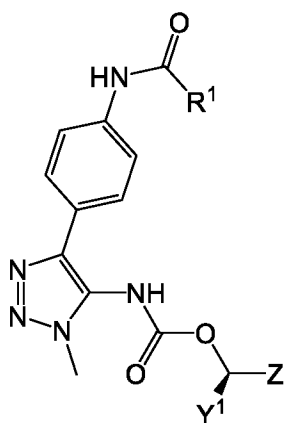
[0103] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIi):



(IIi)

или его фармацевтически приемлемую соль.

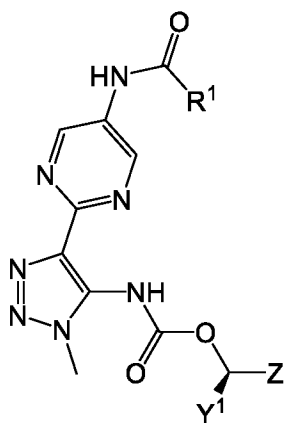
[0104] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIj):



(IIj)

или его фармацевтически приемлемую соль.

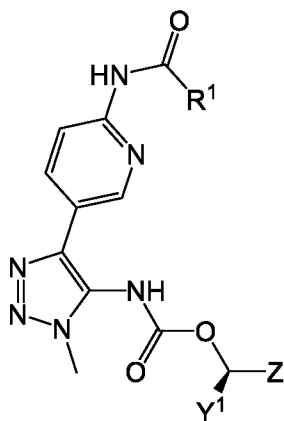
[0105] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIk):



(IIk)

или его фармацевтически приемлемую соль.

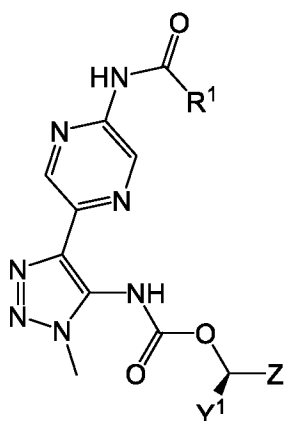
[0106] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль.

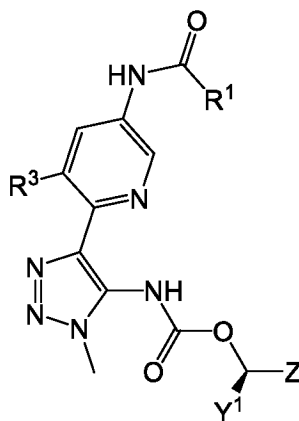
[0107] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIIm):



(IIIm)

или его фармацевтически приемлемую соль.

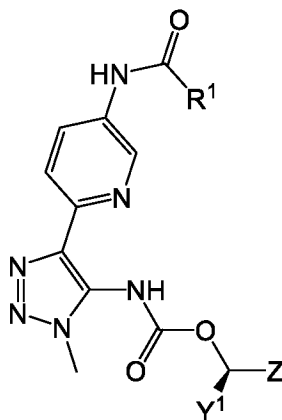
[0108] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIn):



(IIn)

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0109] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IIo):



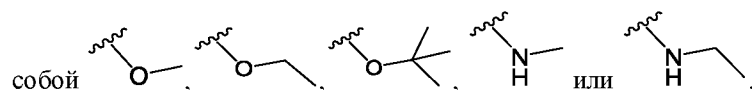
(IIo)

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0110] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk), (III), (IIm), (IIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой водород.

[0111] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk), (III), (IIm), (IIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного

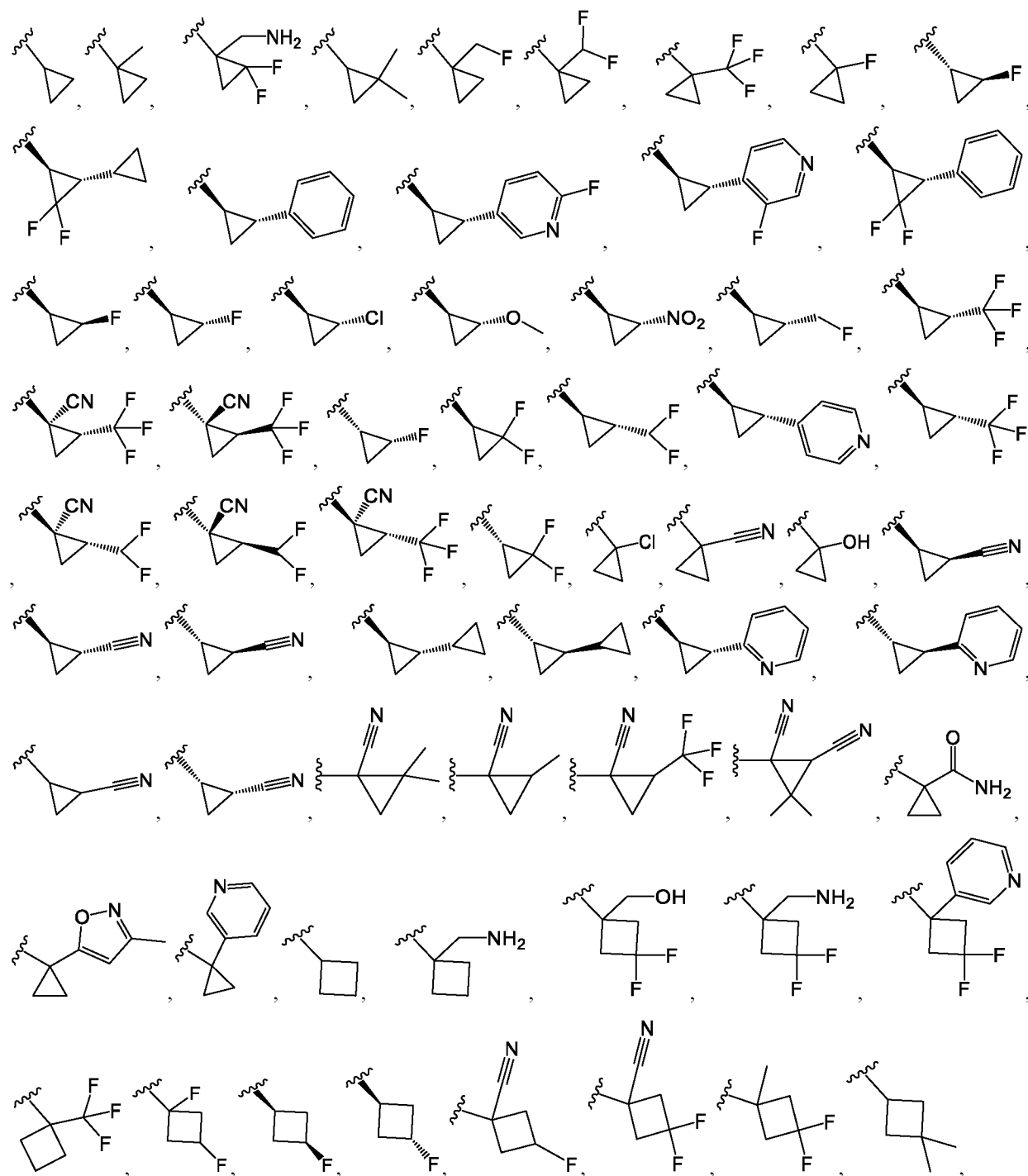
[0112] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом каждый C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–4 R^{1E} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1E} независимо выбран из галогена, циано, гидроксид, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-O-R^{1F1}$, $-N(R^{1F1})(R^{1F2})$, $-C(O)N(R^{1F1})(R^{1F2})$, $-NR^{1F1}C(O)R^{1F2}$, $-S(O)_{0-2}R^{1F1}$, $-S(O)_2N(R^{1F1})(R^{1F2})$ и $-NR^{1F1}S(O)_2R^{1F2}$, при этом каждый R^{1F1} и R^{1F2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, причем каждый R^{1E} алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–3 R^{1G} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1G} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, гидроксид, галоген или циано. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом каждый C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–3 R^{1E} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1E} независимо выбран из галогена и $-C(O)N(R^{1F1})(R^{1F1})$, при этом каждый $-R^{1F1}$ и $-R^{1F1}$ независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый галоген- R^{1E} представляет собой $-F$. В некоторых вариантах осуществления каждый галоген- R^{1G} представляет собой $-F$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$ или $-C(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет

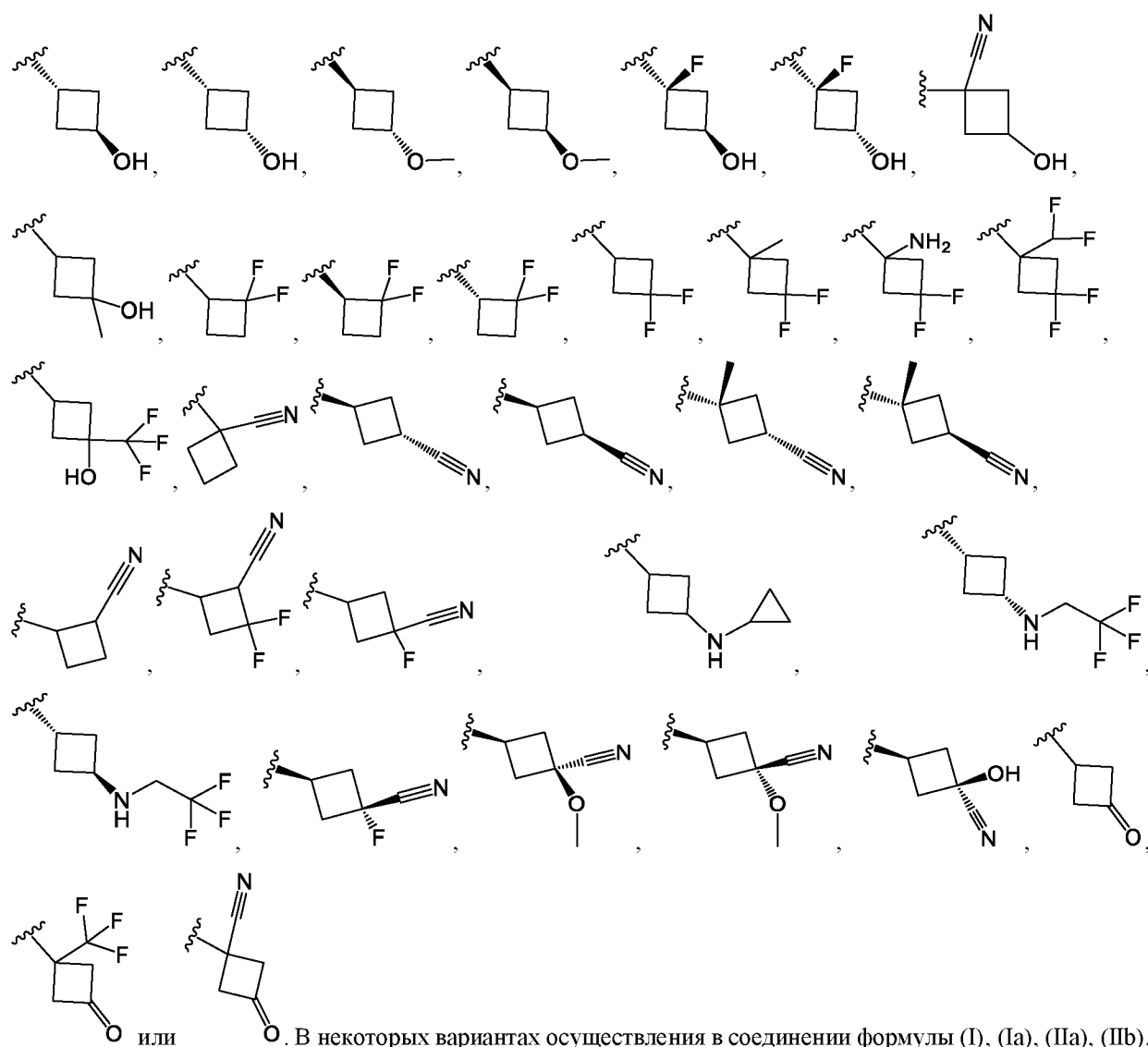


[0113] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId), (IId) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, при этом каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, причем каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, при этом каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил и при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил и каждый R^{1B1} и R^{1B2} циклоалкил необязательно замещены 1–3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb),

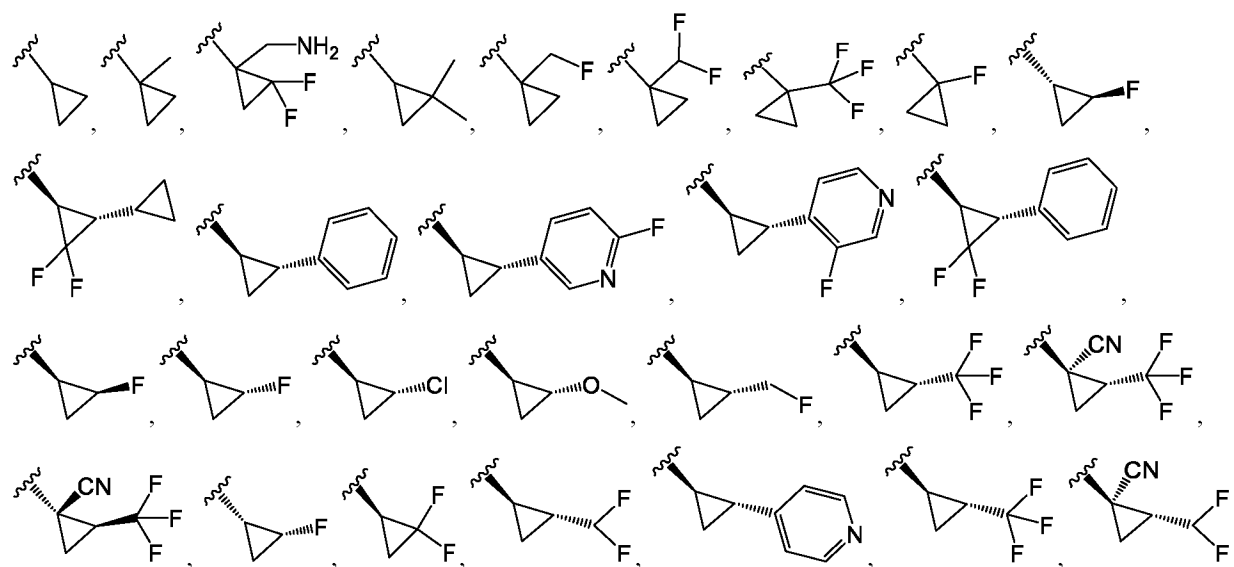
(IIc), (IId), (IId), (If), (IIg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероциклила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, при этом каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, причем каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^1 , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$ и при этом каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (If), (IIg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-4} алкила, 3–6-членного гетероциклила, имеющего от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5- или 6-членного гетероарила, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода, $-OR^{1B1}$ и $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил и при этом каждый R^{1A} C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 галогенами и каждый гетероарил в R^{1A} необязательно замещен 1–3 C_{1-4} алкилами, и при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил и каждый R^{1B1} и R^{1B2} циклоалкил необязательно замещен 1–3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (If), (IIg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, 3–6-членного гетероциклила, имеющего от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5- или 6-членного гетероарила, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода, $-OR^{1B1}$ и $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил и при этом каждый R^{1A} C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 галогенами и каждый гетероарил в R^{1A} необязательно замещен 1–3 C_{1-4} алкилами. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (If), (IIg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH-CH_2-CF_3$, $\begin{array}{c} \text{---} \text{HN} \text{---} \triangle \end{array}$, $-NO_2$, циклопропила, изоксазила, фенила, пиридила и $-C(O)NH_2$, причем каждый изоксазил или пиридил необязательно замещен 1–2 $-F$ или $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (If), (IIg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, каждый необязательно замещен 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, циклопропила, изоксазила, фенила, пиридила и $-C(O)NH_2$, причем каждый изоксазил или пиридил необязательно замещен 1–2 $-F$ или $-CH_3$. В некоторых вариантах

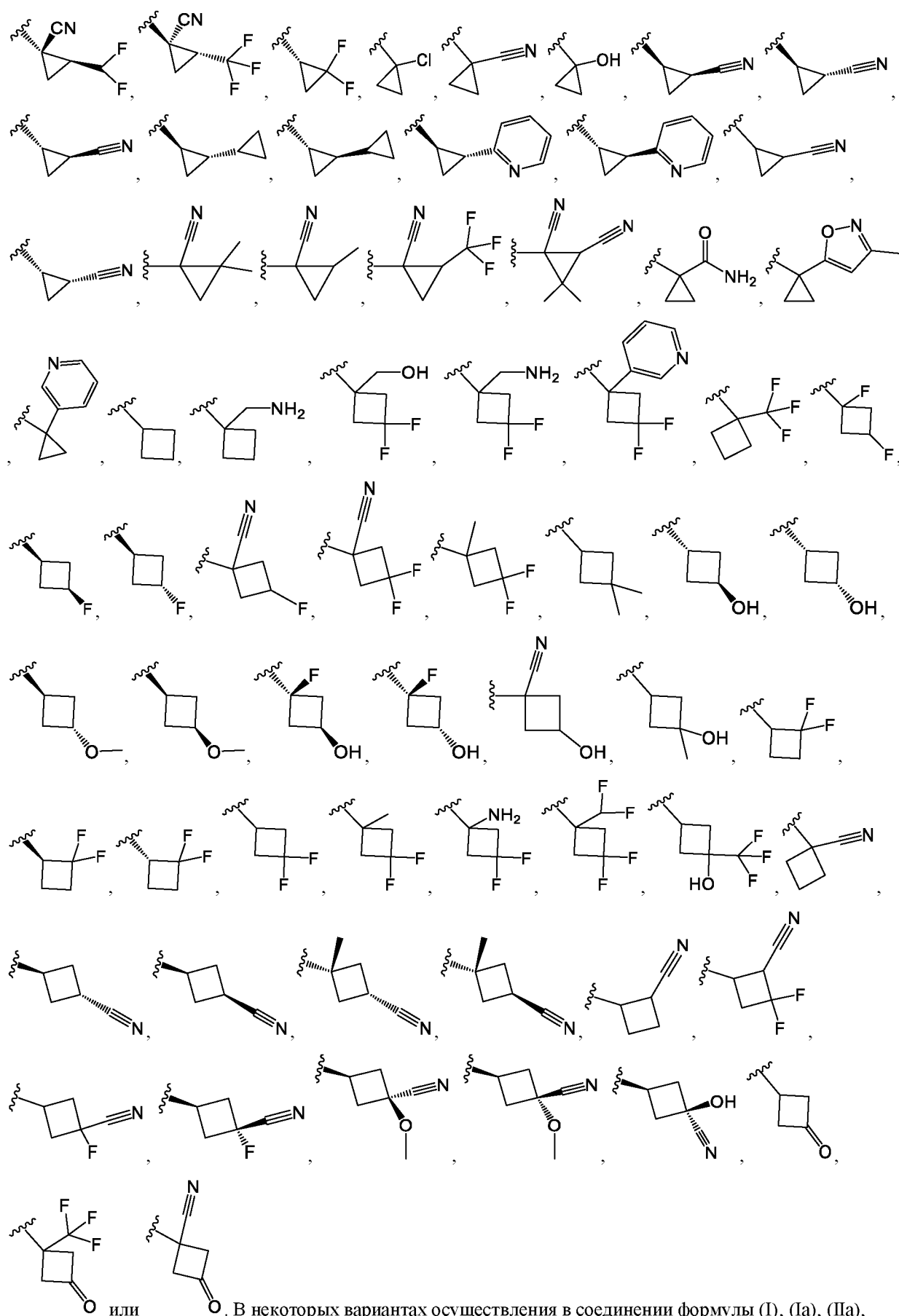
осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh) или (IIi) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, изоксазила, пиридила и $-C(O)NH_2$, при этом каждый изоксазил или пиридил необязательно замещен 1–2 $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой





В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой





В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически

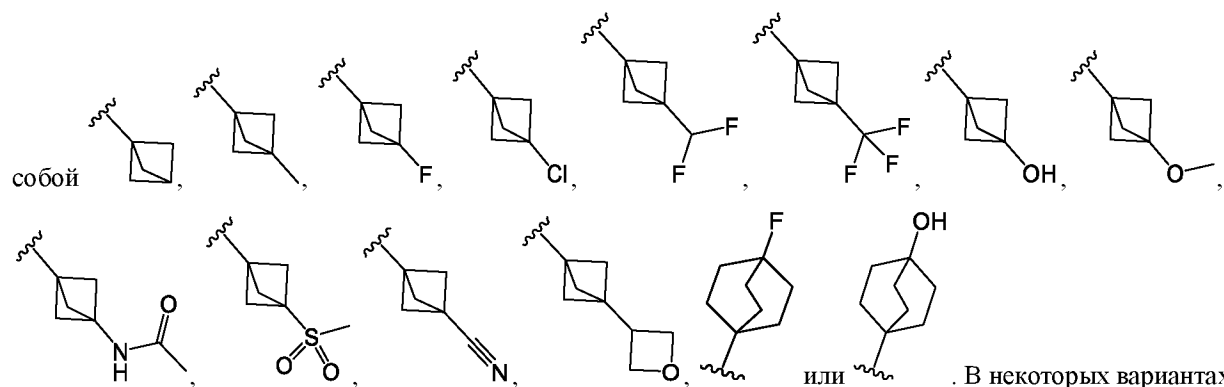
приемлемой соли R^1 представляет собой

или

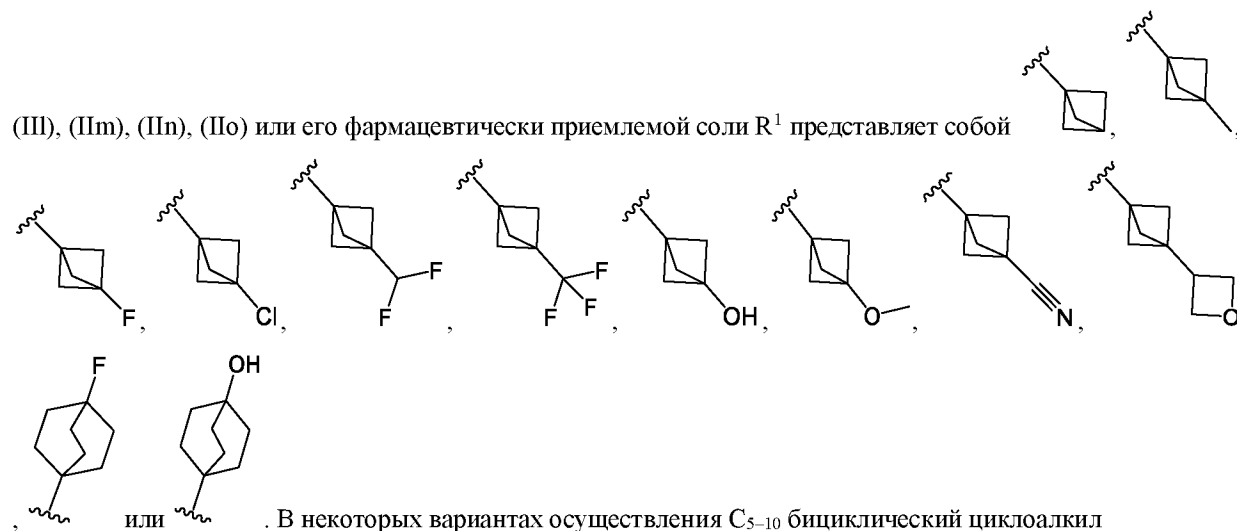
В некоторых вариантах осуществления C_{3-10}

циклоалкил представляет собой C_{5-10} бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления C_{5-10} бициклический циклоалкил представляет собой C_{5-8} мостиковый бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления C_{5-8} мостиковый бициклический циклоалкил представляет собой бициклопентанил или бициклооктанил, каждый необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые

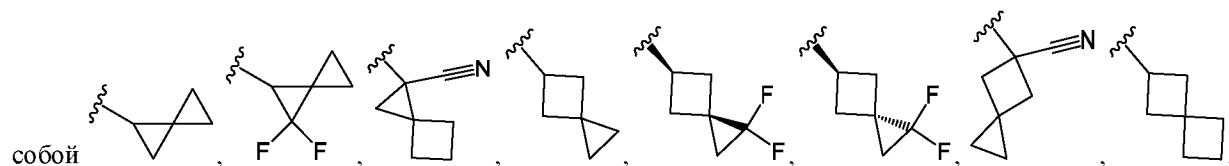
могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-CH_3$, $-NH-CO-CH_3$, $-SO_2-CH_3$ и оксетанила. В некоторых вариантах осуществления C_{5-8} мостиковый бициклический циклоалкил представляет собой бициклопентанил или бициклооктанил, каждый необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-CH_3$ и оксетанила. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет

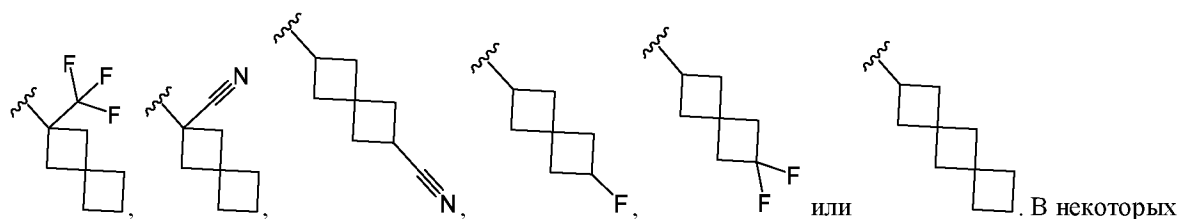


осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn), (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой

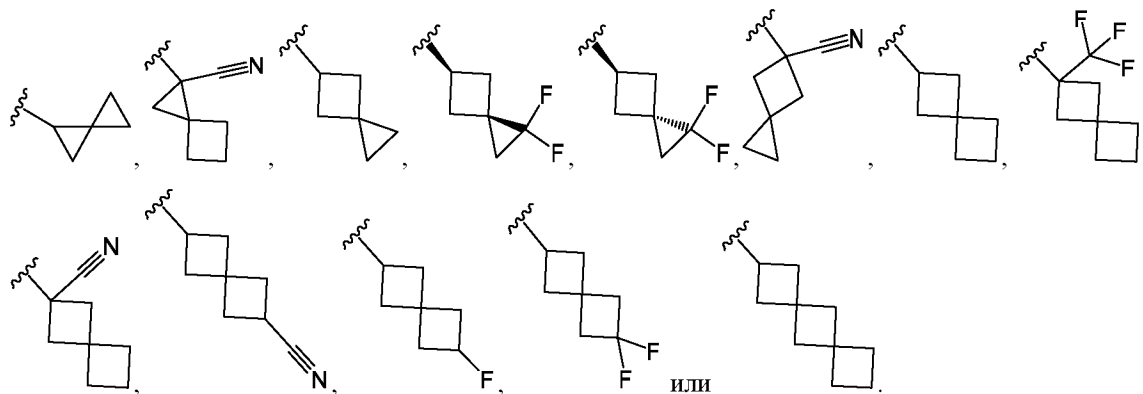


представляет собой C_{5-10} спиробициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления C_{5-10} спиробициклический циклоалкил представляет собой спиропентанил, спирогексанил, спирогептанил или спиродеканил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$ и $-O-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет



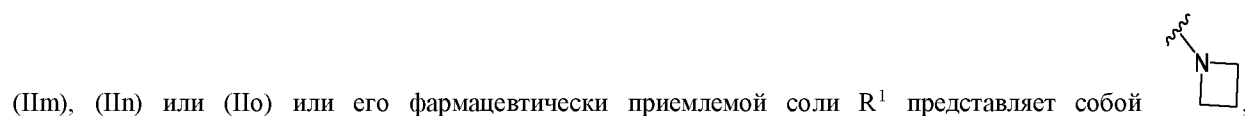
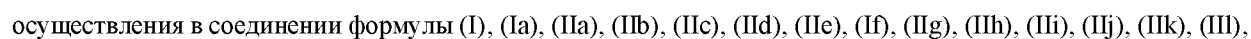


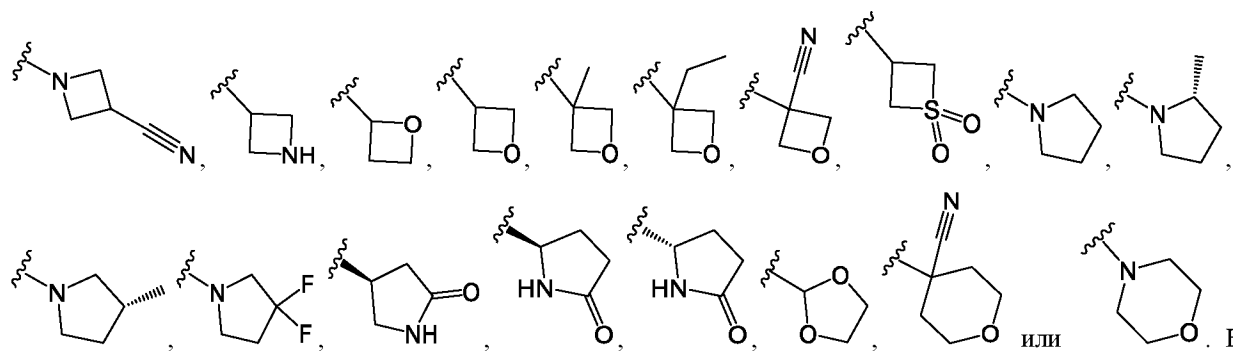
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (If), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой



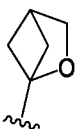
[0114] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (If), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 3–10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, при этом каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, причем каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, при этом каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил и при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил и каждый R^{1B1} и R^{1B2} циклоалкил необязательно замещены 1–3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (If), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 3–10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть

(По) или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой

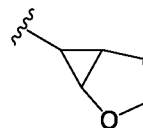




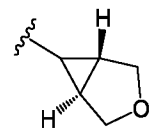
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли 3–10-членный гетероцикл R¹ образует бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления бициклический гетероцикл представляет собой мостиковый бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления мостиковый бициклический гетероцикл представляет собой оксациклогексанил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A}, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из –F, –Cl, –OH, –CN, –CH₃, –CH₂F, –CHF₂, –CF₃ и –O–CH₃. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет



собой . В некоторых вариантах осуществления бициклический гетероцикл представляет собой конденсированный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления конденсированный бициклический гетероцикл представляет собой оксациклогексанил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A}, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из –F, –Cl, –OH, –CN, –CH₃, –CH₂F, –CHF₂, –CF₃ и –O–CH₃. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его

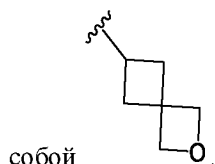


фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой . В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk), (III),



(IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой . В некоторых вариантах осуществления бициклический гетероцикл представляет собой спиробициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления спиробициклический гетероцикл представляет собой окспирогептан, необязательно замещенный 1–4 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из –F, –Cl, –OH, –CN, –CH₃, –CH₂F, –CHF₂, –CF₃ и –O–CH₃. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg),

(Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In) или (Io) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет

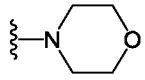


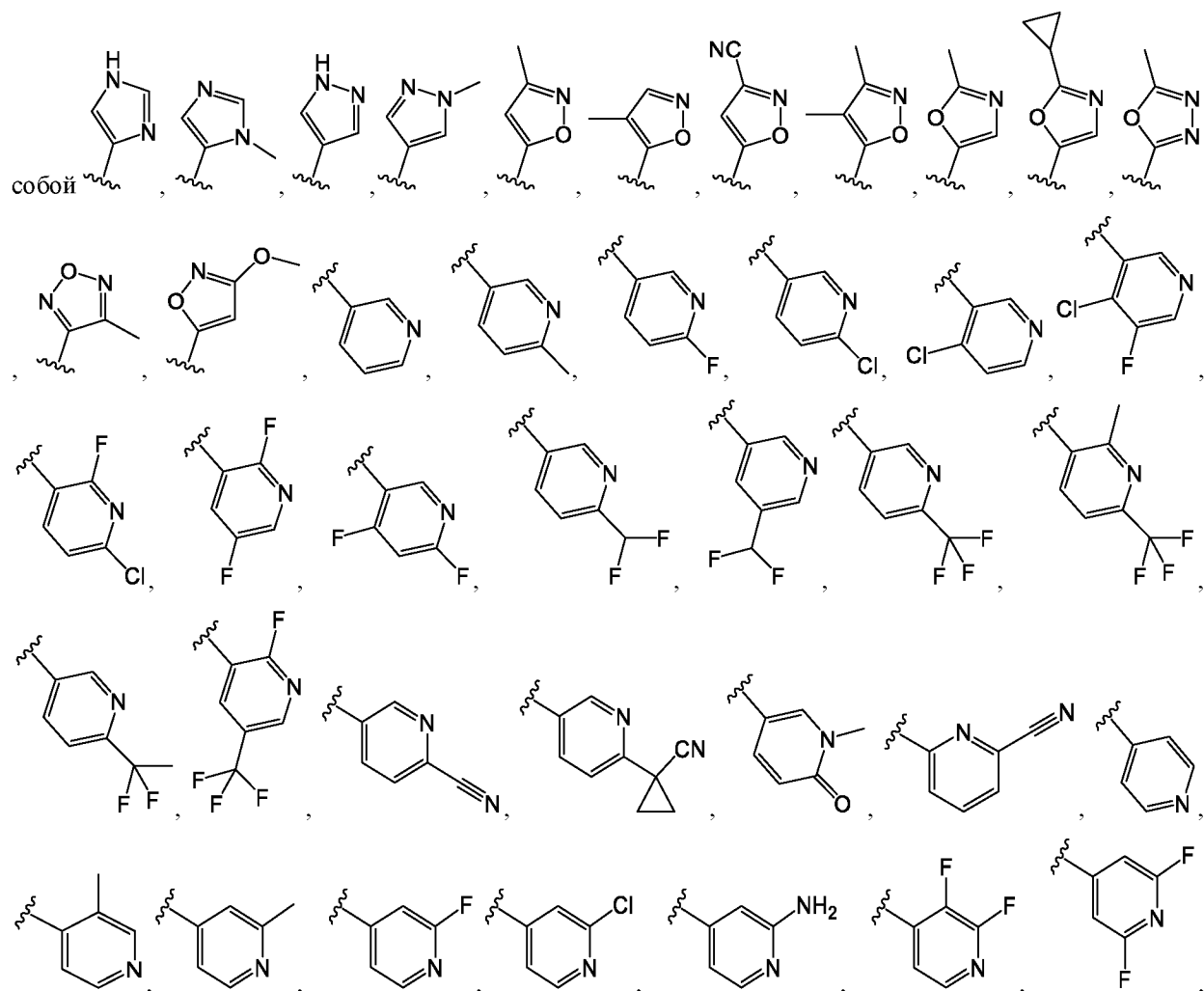
[0115] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE), (If), (Ilg), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In) или (Io) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероциклила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил и при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил и каждый R^{1B1} и R^{1B2} циклоалкил необязательно замещен 1–3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE), (If), (Ilg), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In) или (Io) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероциклила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, C_{1-3} алкила или C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-CN$ или $-CH_3$.

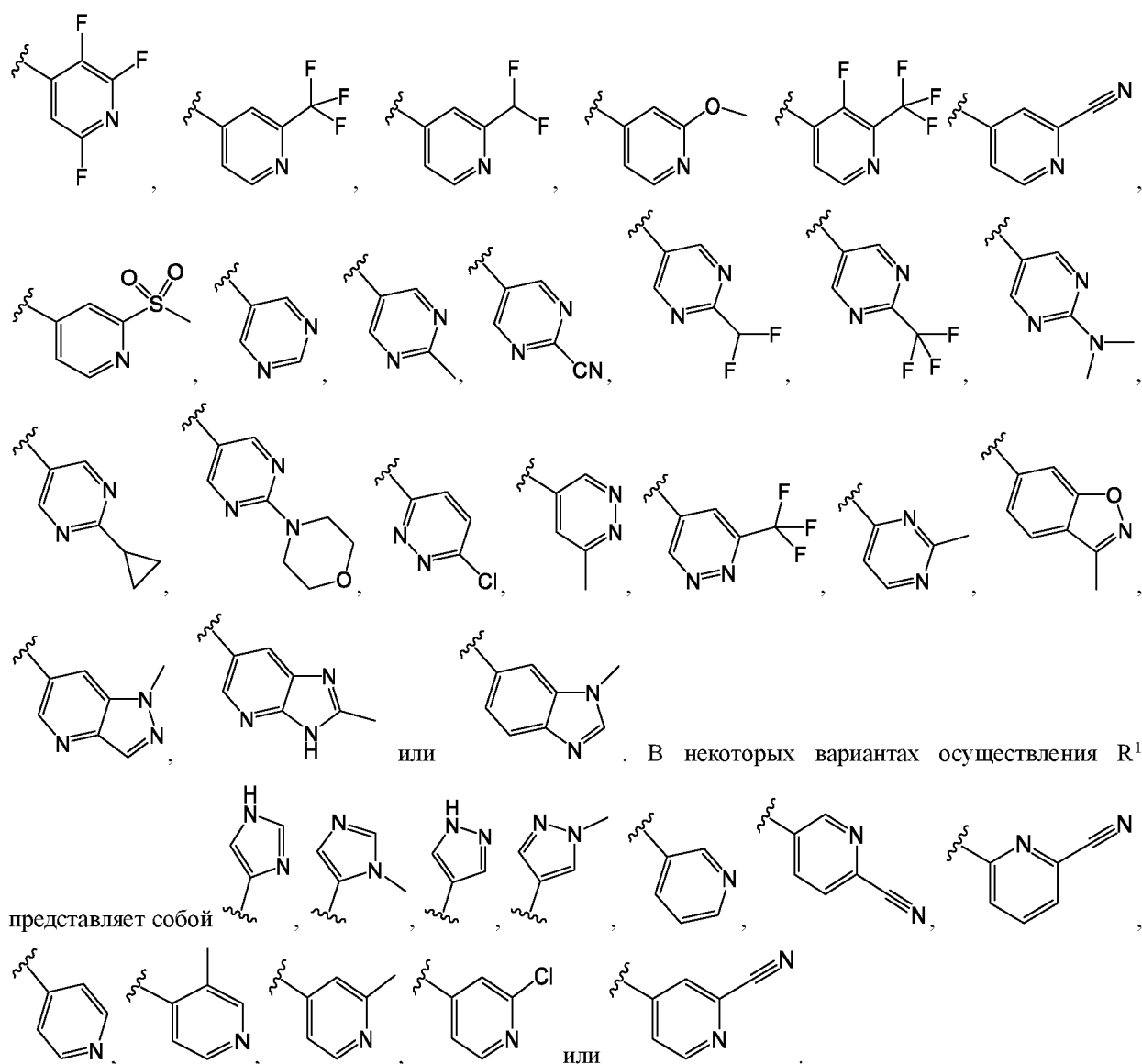
[0116] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE), (If), (Ilg), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In) или (Io) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 5–10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными,

причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероциклила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, причем каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, при этом каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил и при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил и каждый R^{1B1} и R^{1B2} циклоалкил необязательно замещен 1–3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (If), (Ilg), (Iih), (Iii), (Iij), (Iik), (Iil), (Iim), (Iin) или (Iio) или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой 5–10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероциклила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой имидазол, пиразол, пиридин, оксазол, изоксазол, оксадиазол, пиридинон, пиримидин, пиридазин, бензоизоксазол, пиразолопиридин, имидазопиридин или бензоимидазол, каждый необязательно замещен 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероциклила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота и кислорода, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$ и $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, причем каждый R^{1B1} и R^{1B2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген или циано. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой имидазол, пиразол, пиридин, оксазол, изоксазол, оксадиазол, пиридинон, пиримидин, пиридазин, бензоизоксазол, пиразолопиридин, имидазопиридин или бензоимидазол, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, метила, циклопропила, морфолина, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$ и $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} независимо представляет собой водород или метил, причем каждый R^{1A} метил, циклопропил и морфолин необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой метил, галоген или циано. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой имидазол, пиразол, пиридин, оксазол, изоксазол, оксадиазол, пиридинон, пиримидин, пиридазин, бензоизоксазол, пиразолопиридин, имидазопиридин или

бензоимидазолил, каждый необязательно замещенный 1–4 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1–4} алкила и C_{1–4} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой имидазолил, пиразолил или пиридирил, каждый необязательно замещенный 1–4 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1–4} алкил или C_{1–4} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой имидазолил, пиразолил, пиридирил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, пиридинонил, пиримидинил, пиридазинил, бензоизоксазолил, пиразолопиридирил, имидазопиридирил или бензоимидазолил, каждый необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из

–F, –Cl, –CN, –CH₃, –CHF₂, –CF₃, –OCH₃, –NH₂, –N(CH₃)₂, –SO₂–CH₃, ,  или . В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой имидазолил, пиразолил или пиридирил, каждый необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из –F, –Cl, –CN или –CH₃. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет



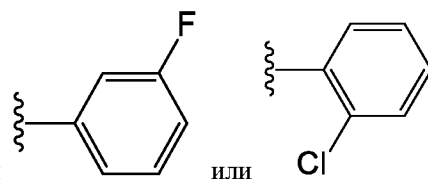


В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (IIg), (IIh), (Iii) или (IIn) или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^3 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-R^{2A1}$ и $-N(R^{2A1})(R^{2A2})$, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом каждый R^{2A1} и R^{2A2} независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{3-10} циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (IIg), (IIh), (Iii) или (IIn) или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (IIg), (IIh), (Iii) или (IIn) или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (IIg), (IIh), (Iii) или (IIn) или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $-F$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (IIg),

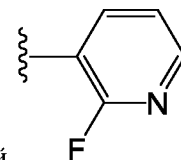
(Ih), (Ii) или (In) или его фармацевтически приемлемой соли n равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равен 0. В некоторых вариантах осуществления n равен 1. В некоторых вариантах осуществления n равен 2.

[0117] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли каждый Y^1 и Y^2 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{2-3} алкинила, C_{1-4} алкокси и $-C(O)NH-(C_{1-4}H_{3-9})$. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли Y^1 представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{2-3} алкинила, C_{1-4} алкокси и $-C(O)NH-(C_{1-4}H_{3-9})$. В некоторых вариантах осуществления Y_1 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена, циано и C_{1-4} алкокси, а Y_2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления Y_1 представляет собой метил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-CN$ и $-O-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления Y_1 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2F$.

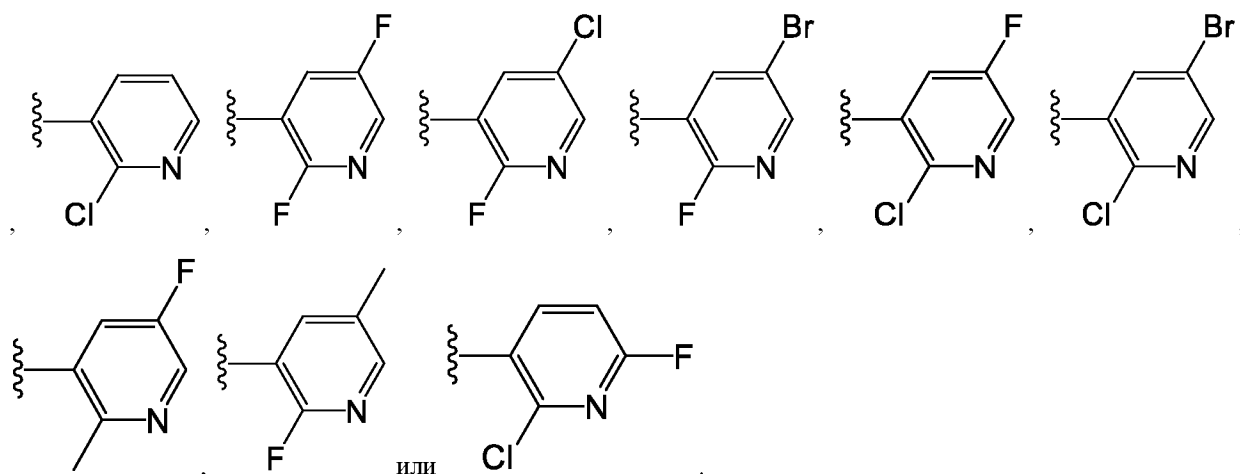
[0118] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой C_{6-12} арил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из C_{1-4} алкокси и галогена. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена и C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$ и



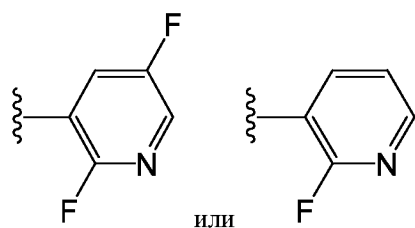
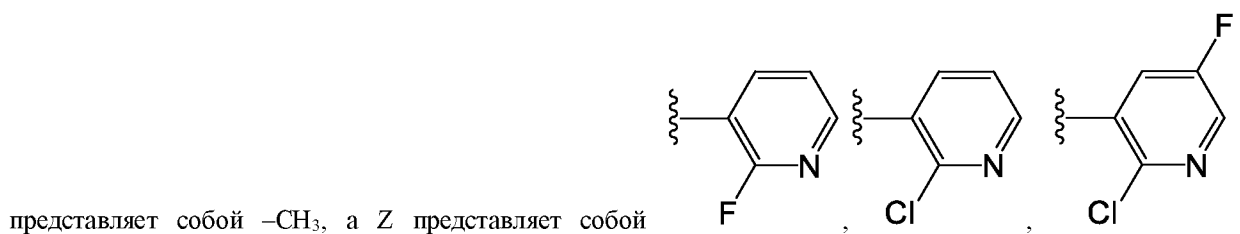
$-Cl$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена и C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо



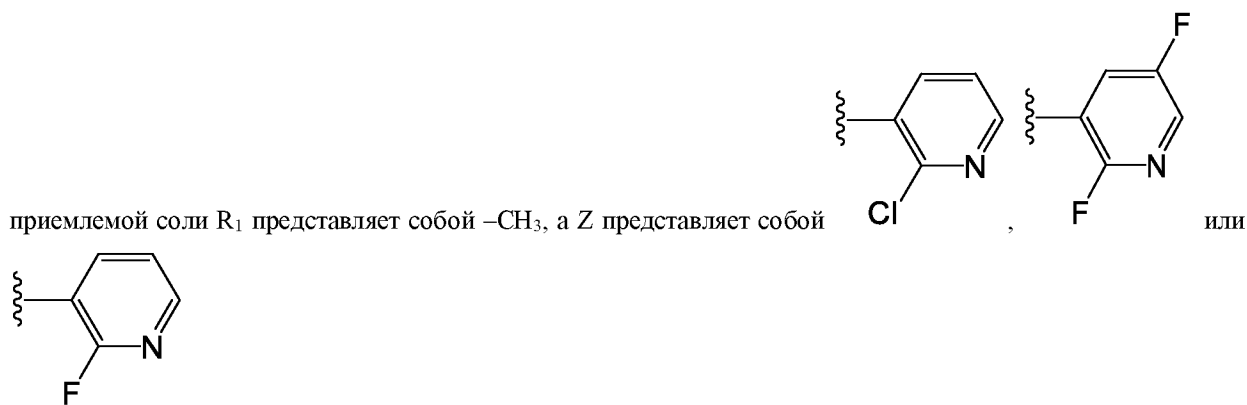
выбран из $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой



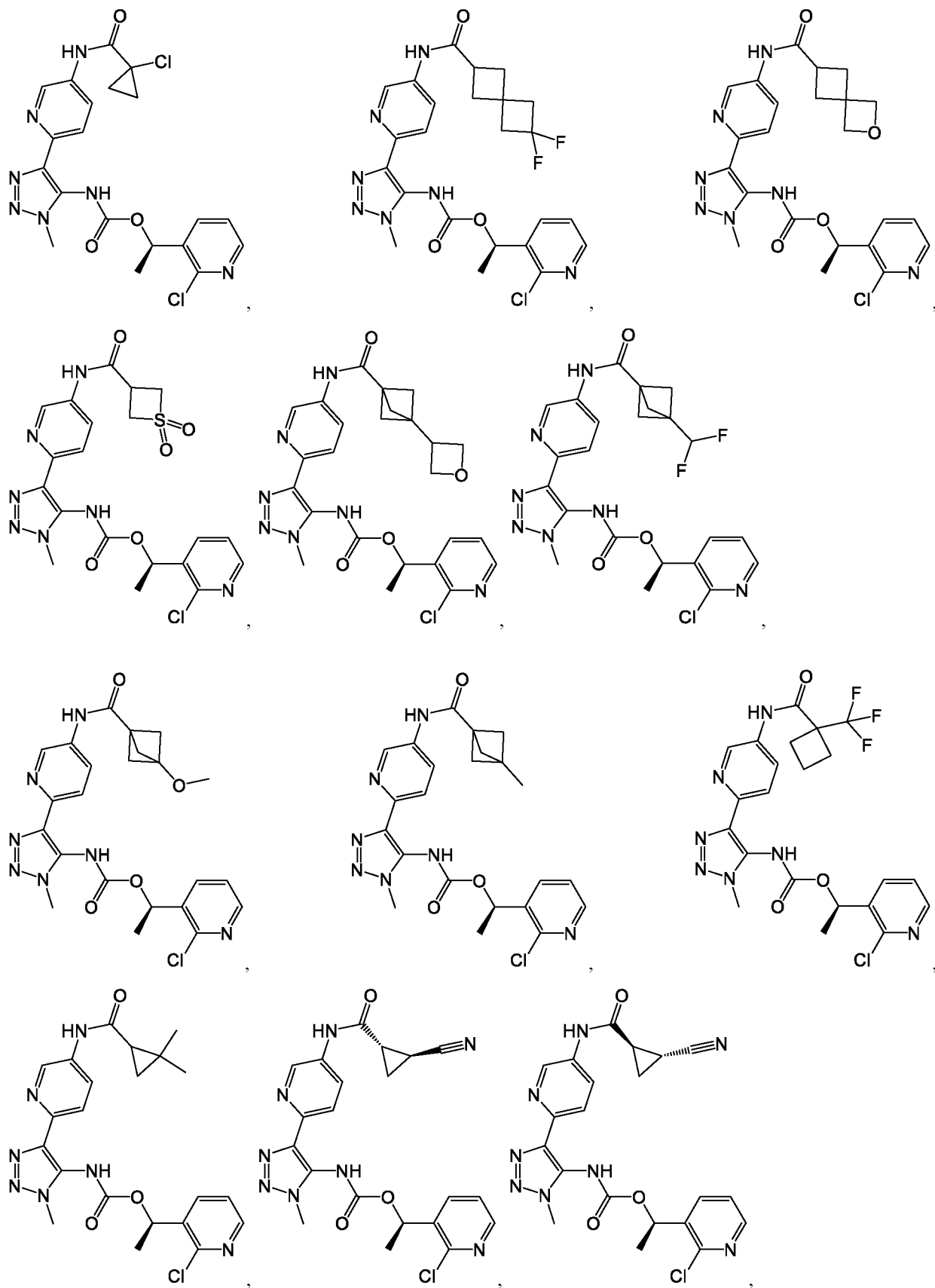
[0119] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (Ilg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIm), (IIn) или (Iio) или его фармацевтически приемлемой соли R_1

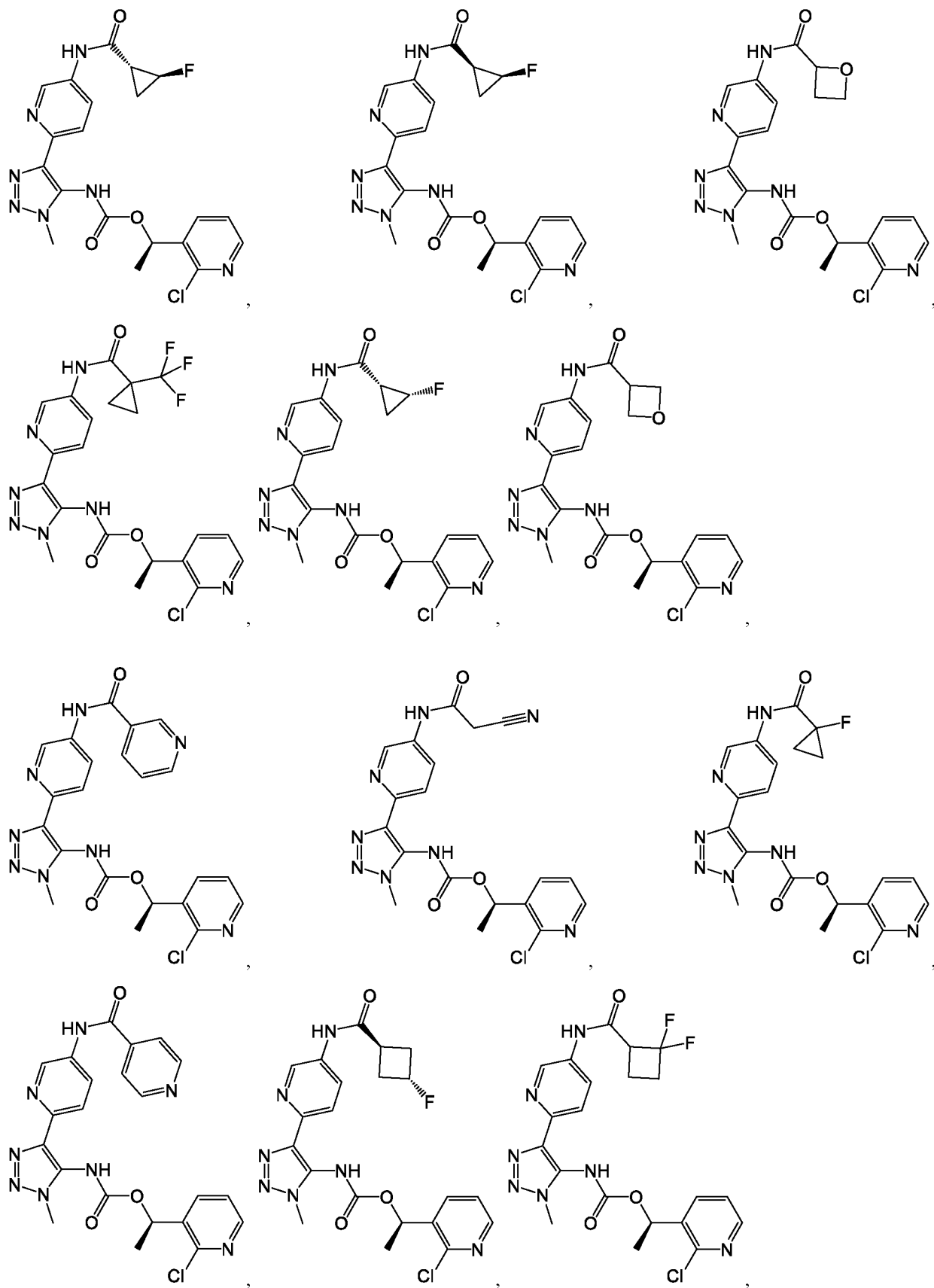


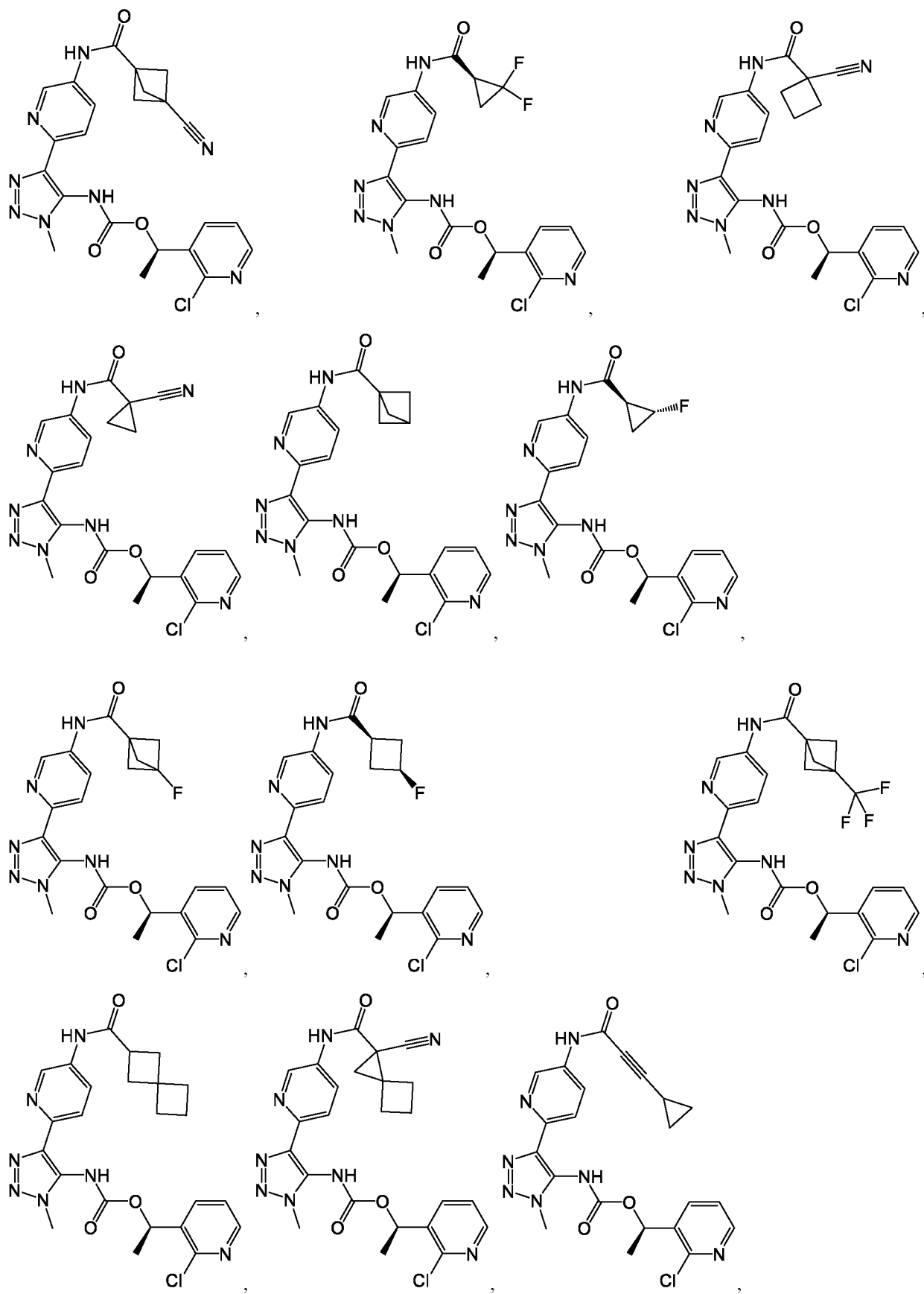
. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (Ilg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIm), (IIn) или (Iio) или его фармацевтически

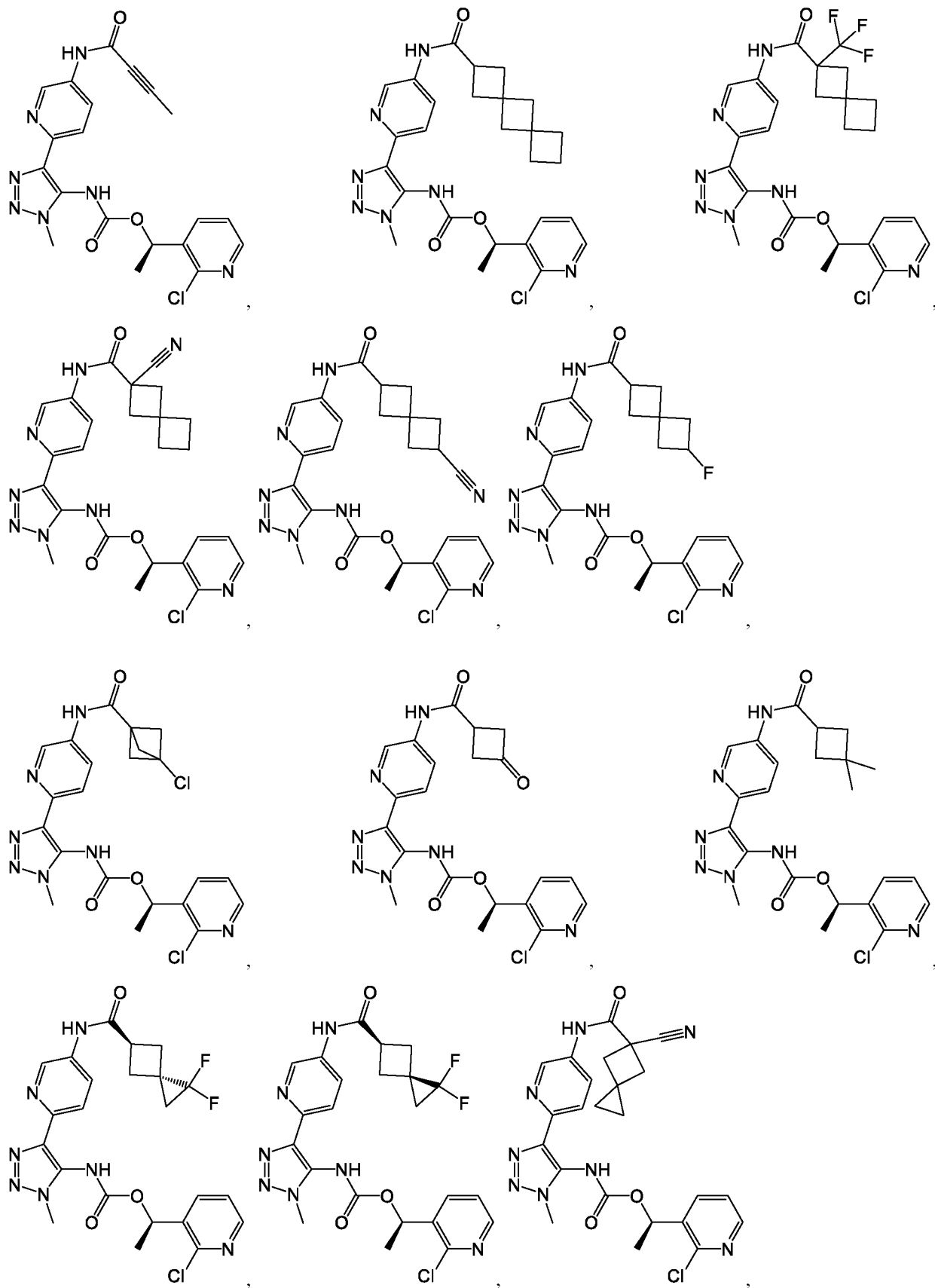


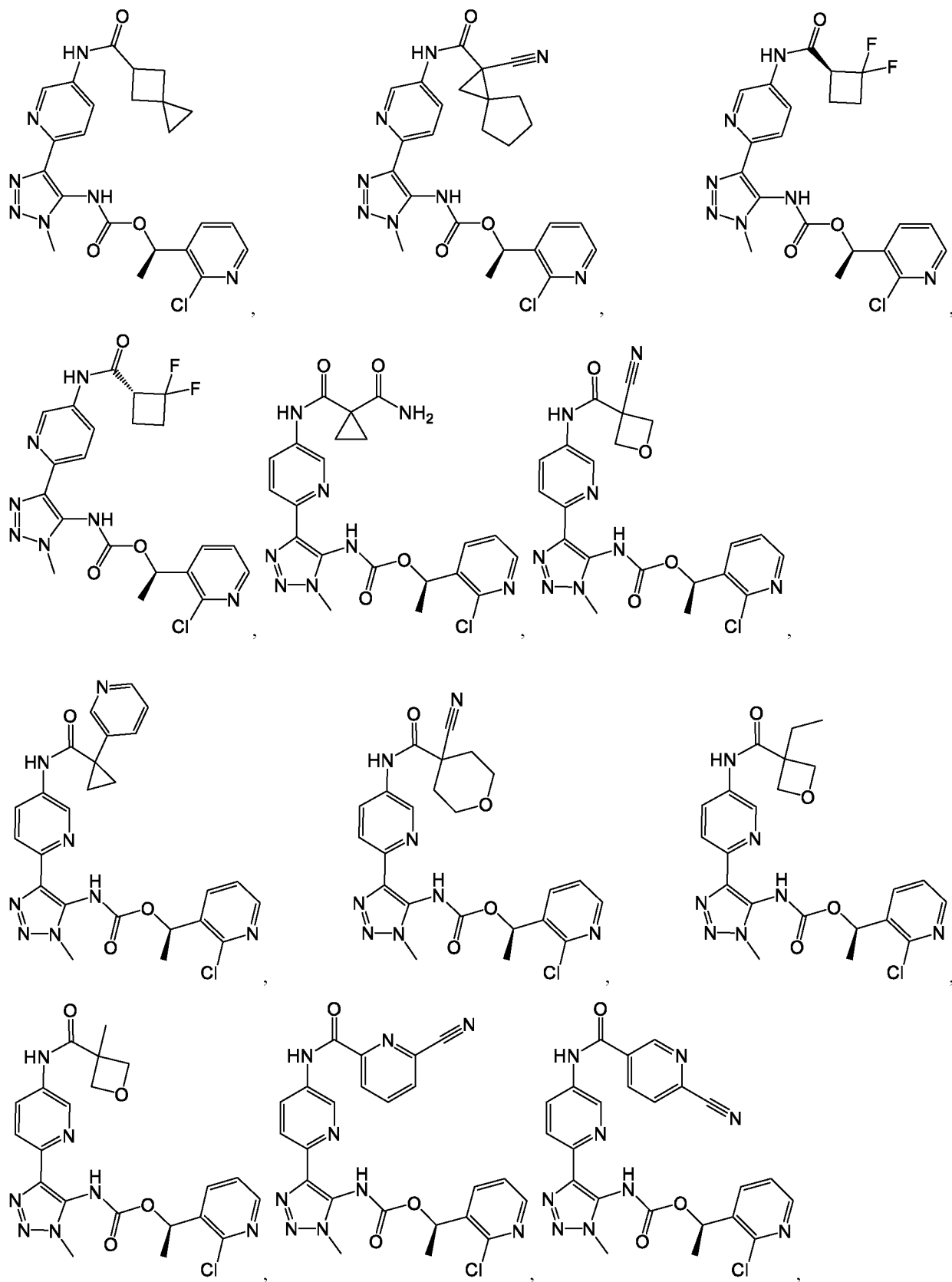
[0120] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (Ilg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIm), (IIn) или (Iio) или его фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из:

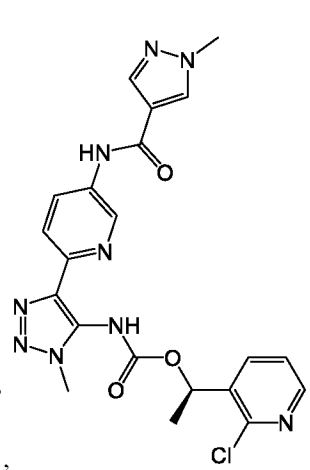
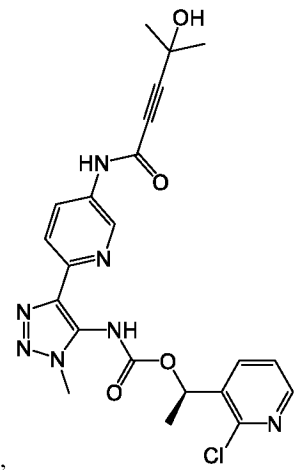
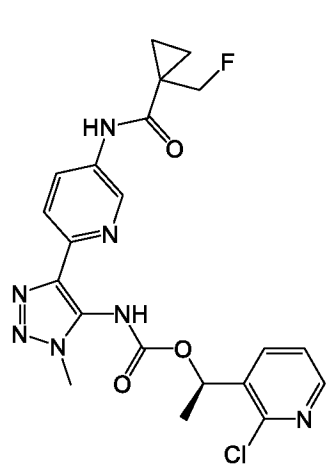
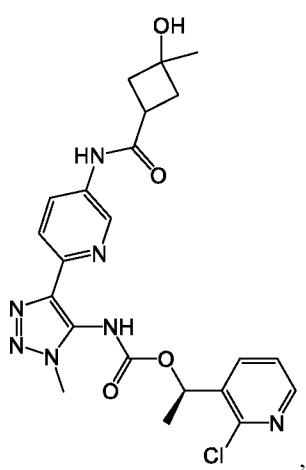
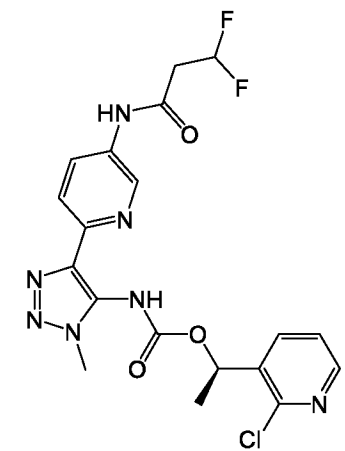
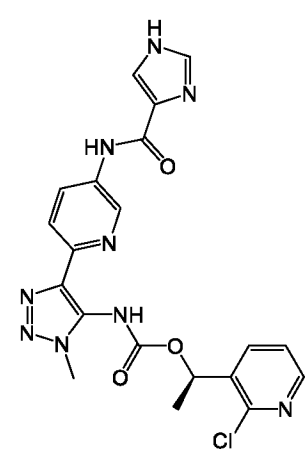
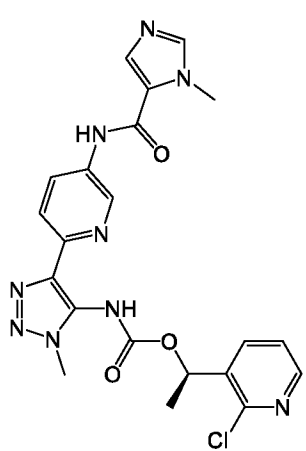
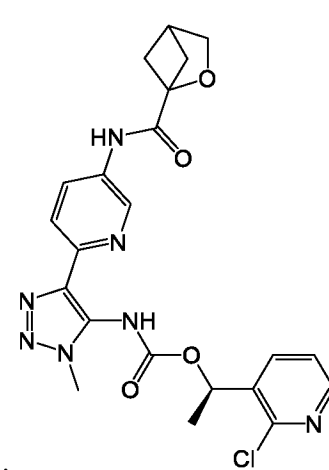
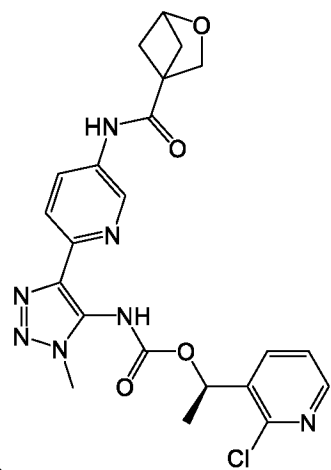
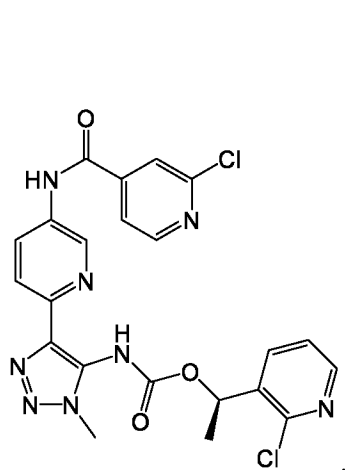
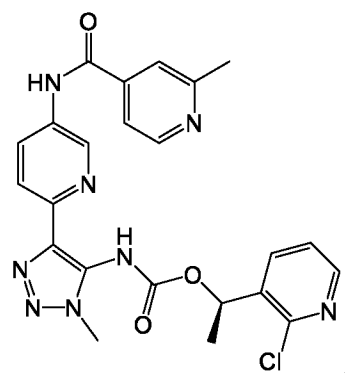
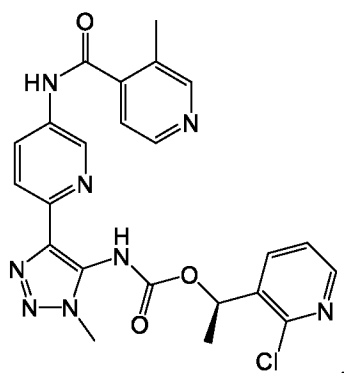
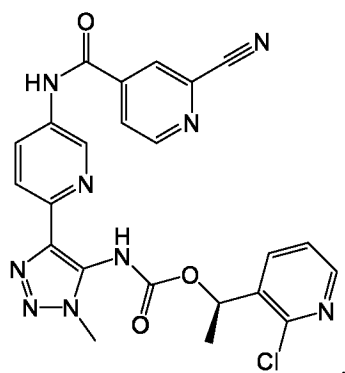




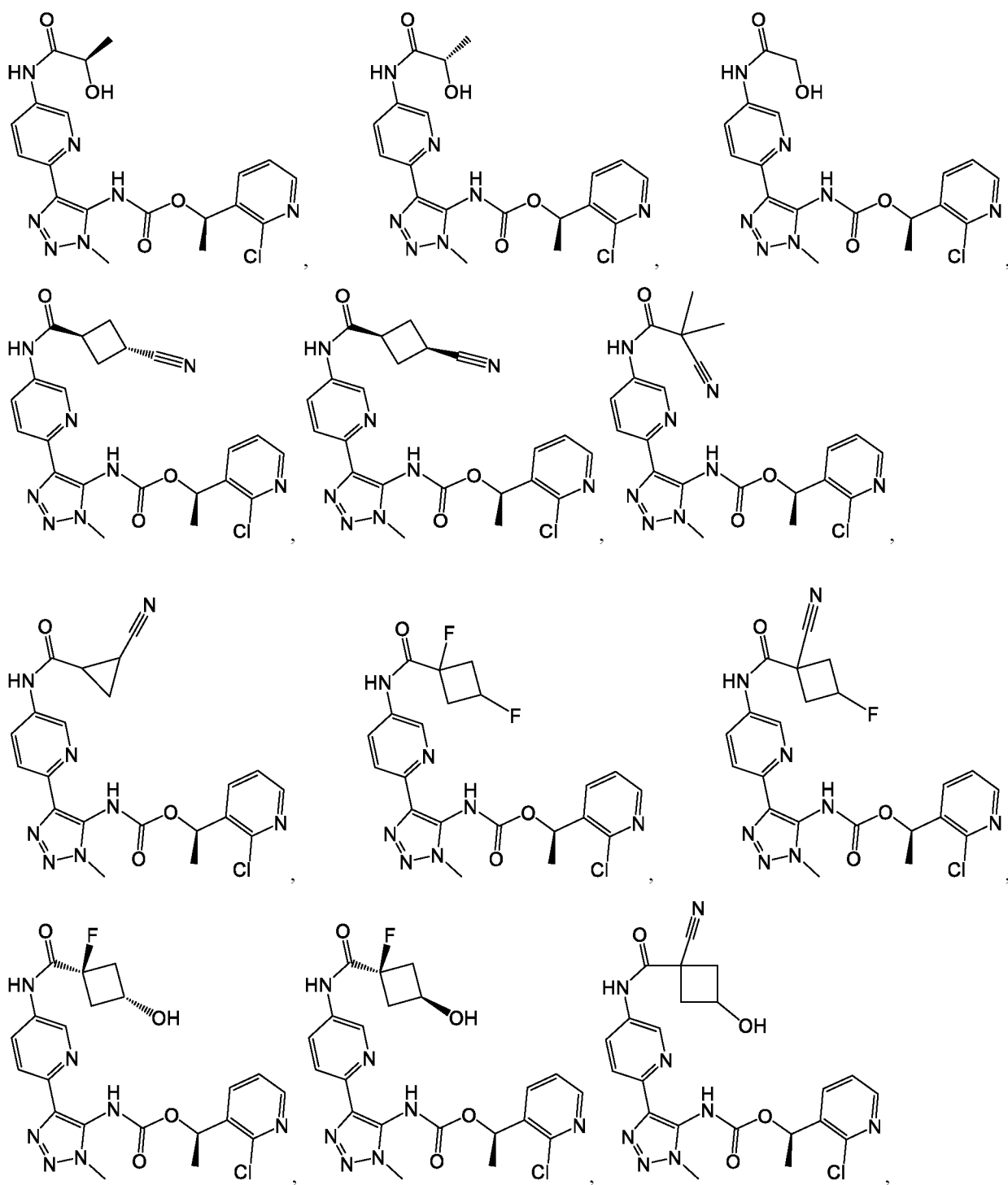


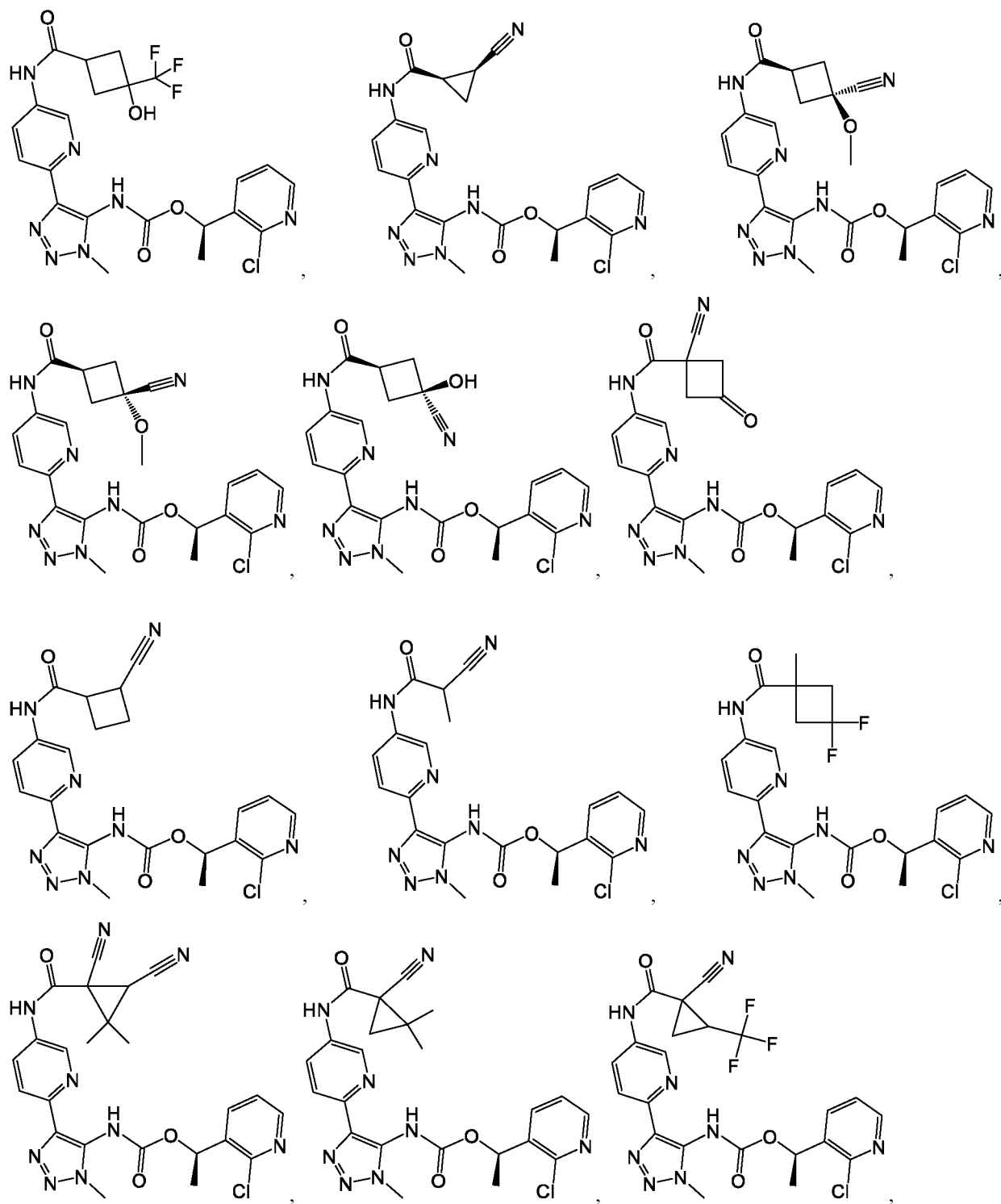


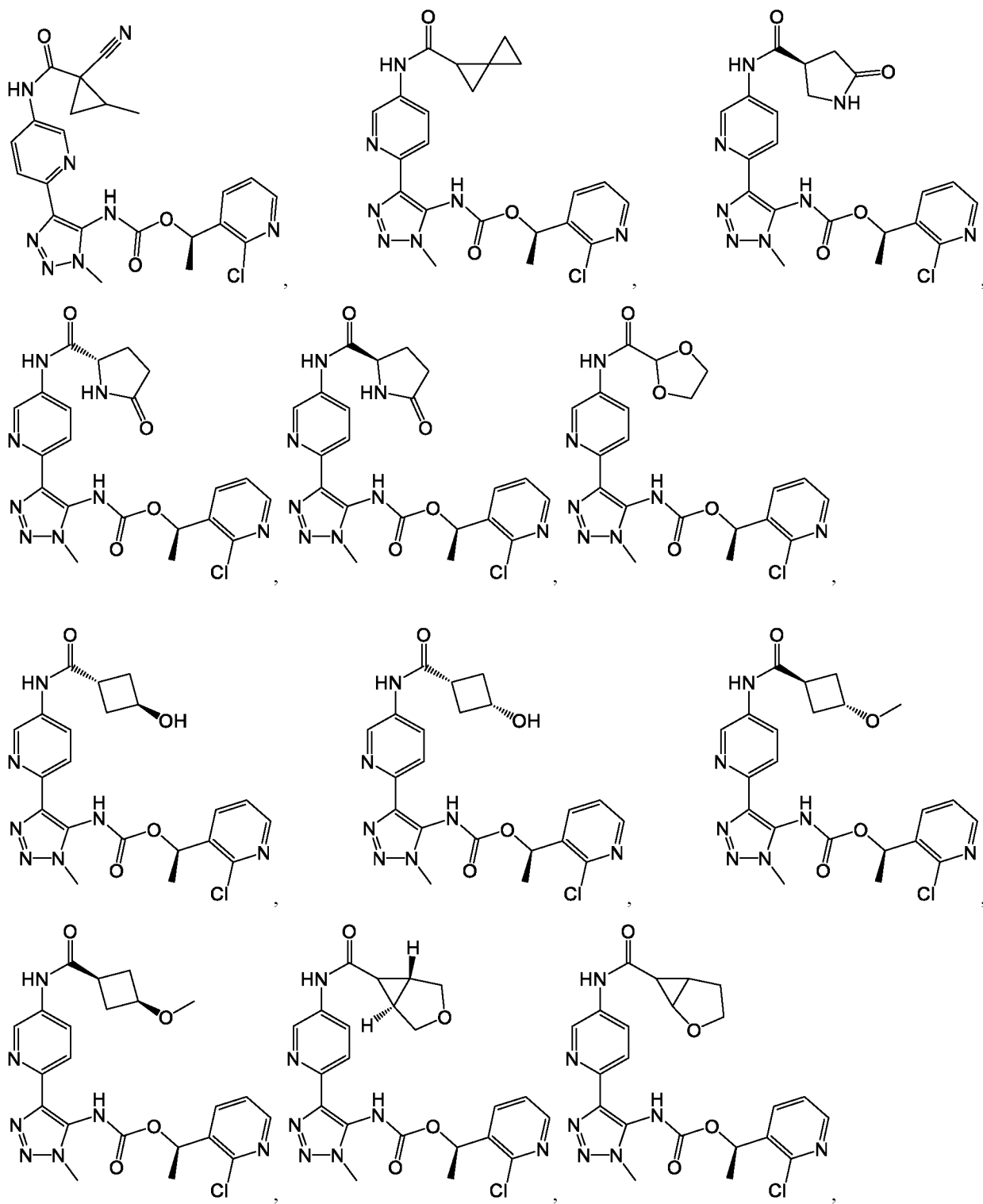


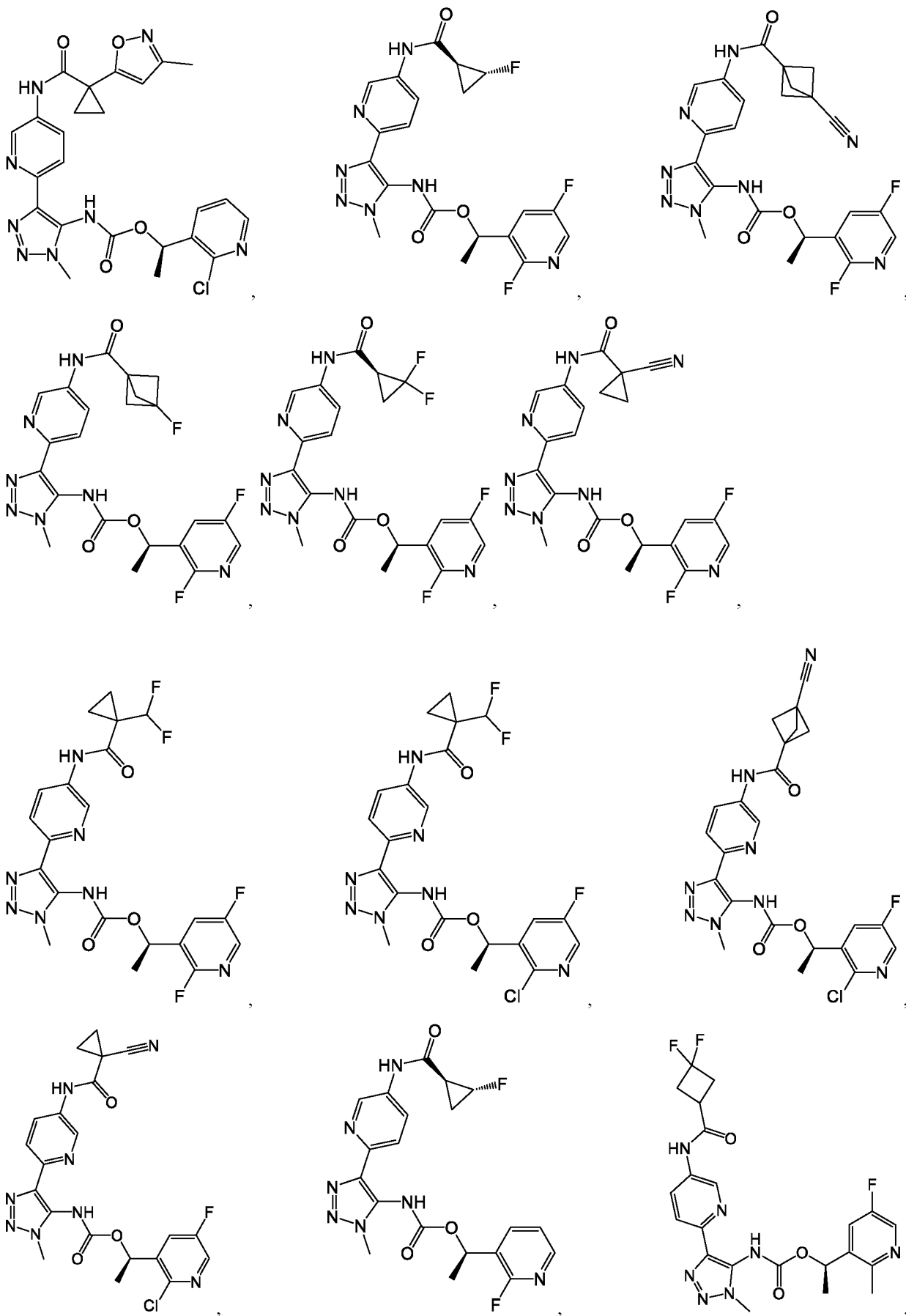


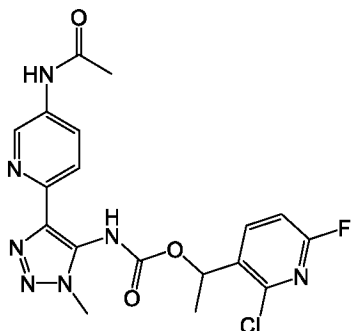
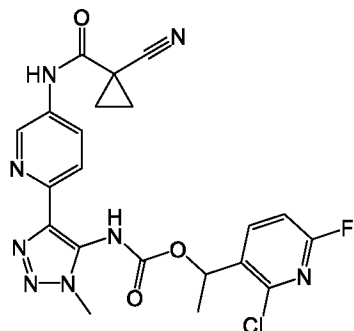
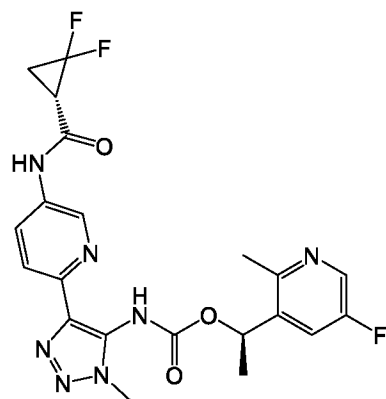
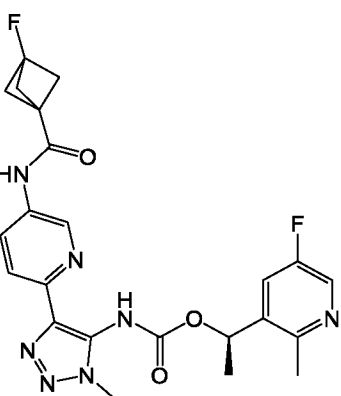
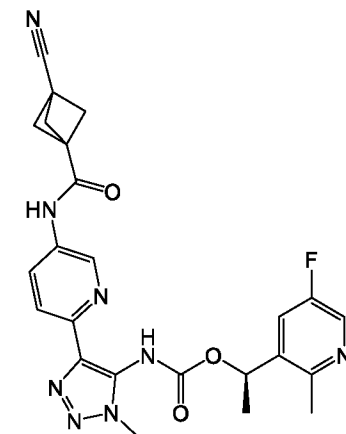
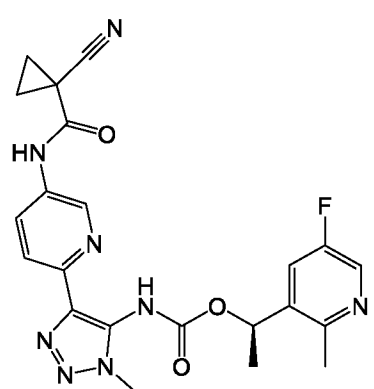
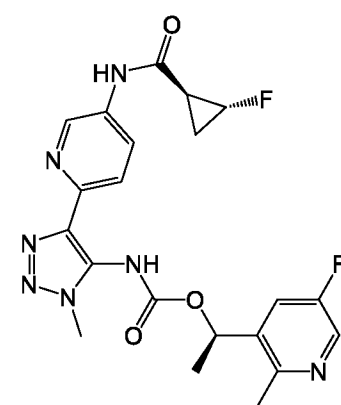
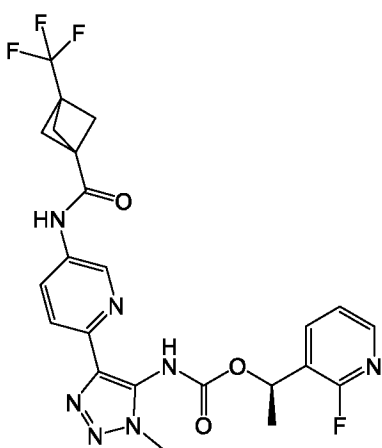
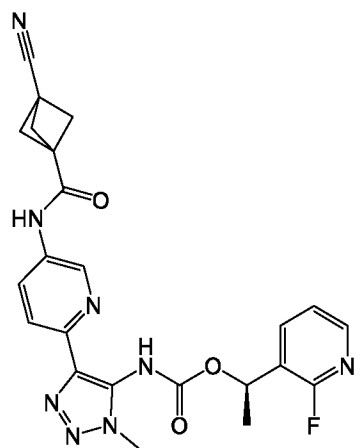
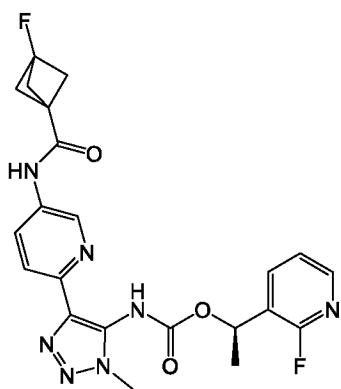
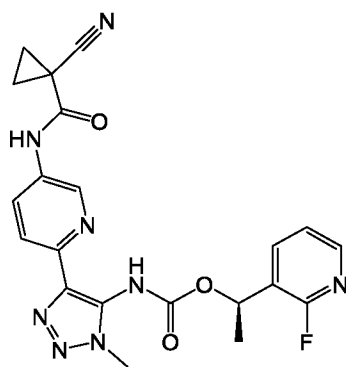
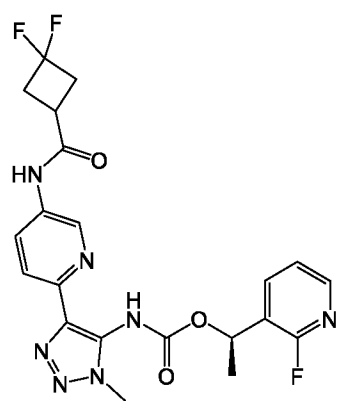


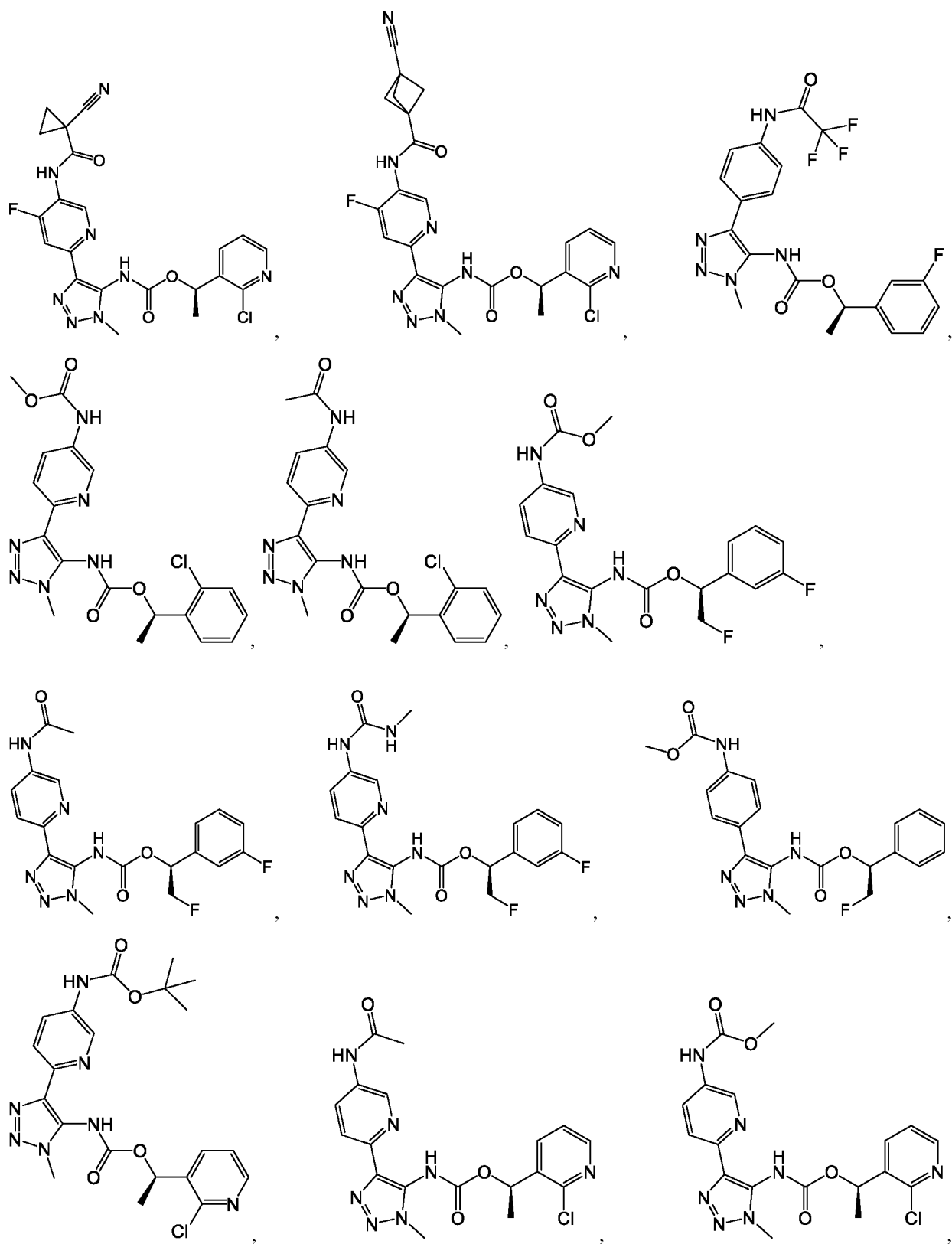


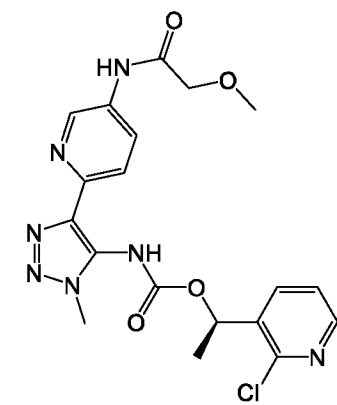
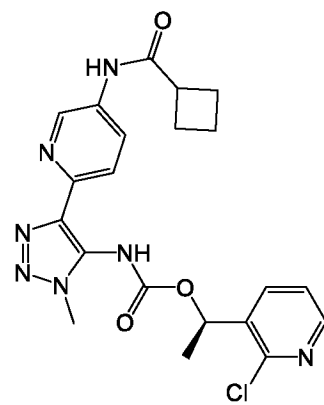
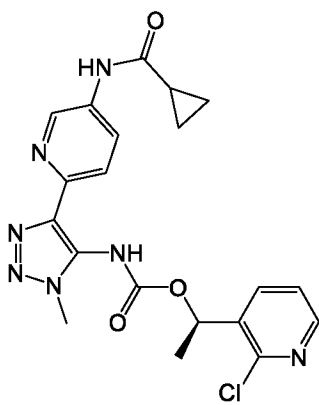
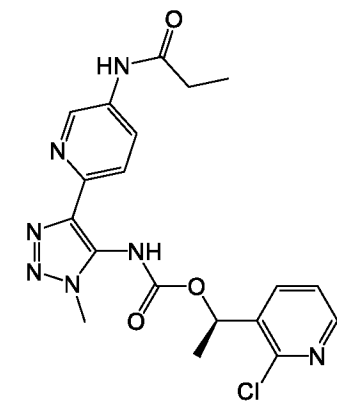
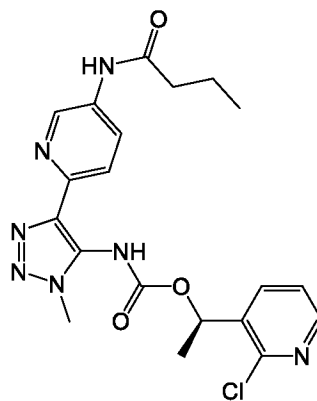
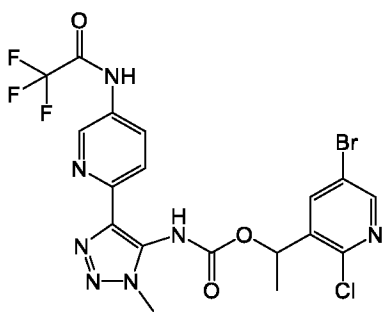
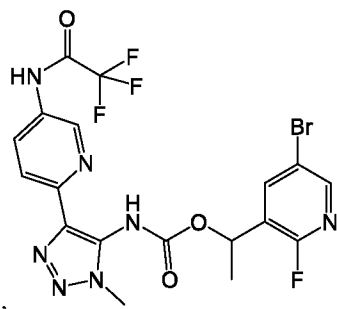
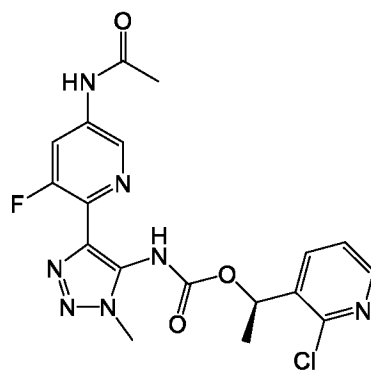
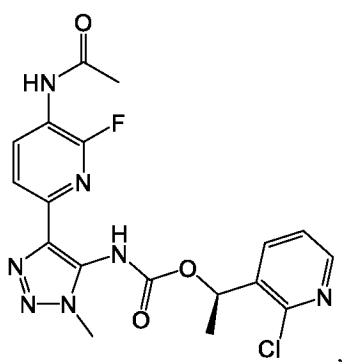
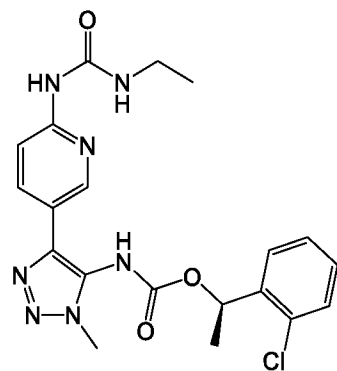
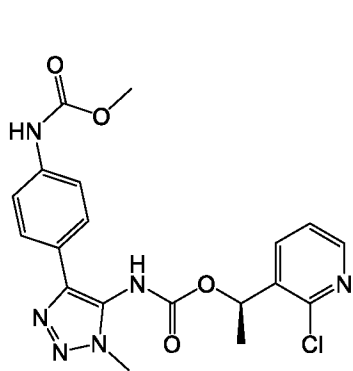
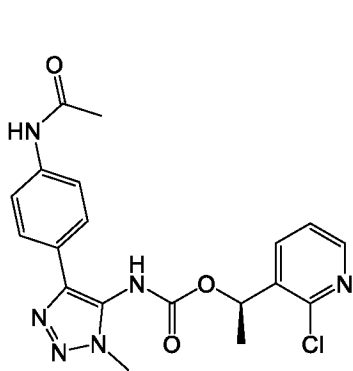


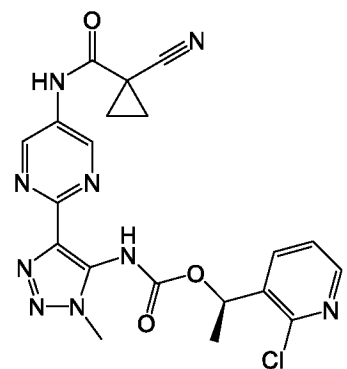
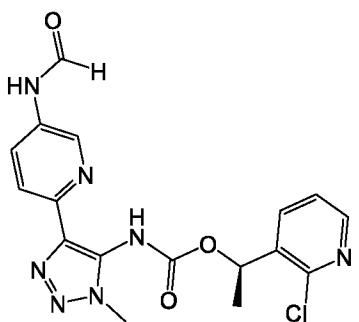
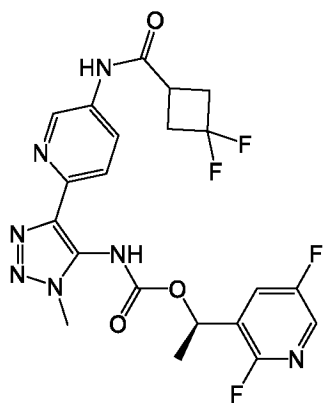
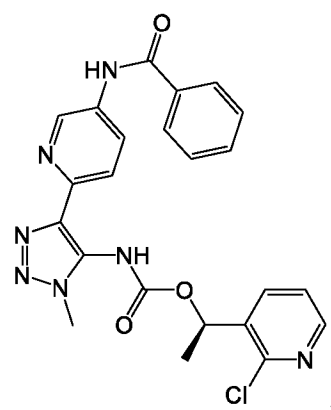
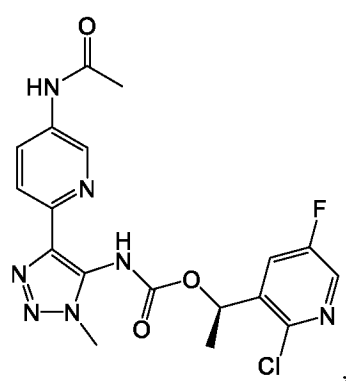
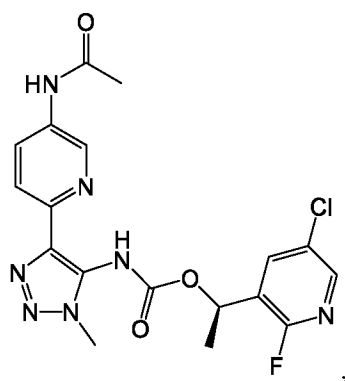
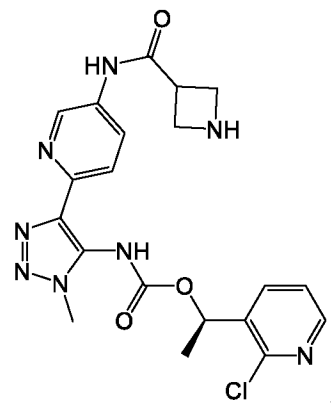
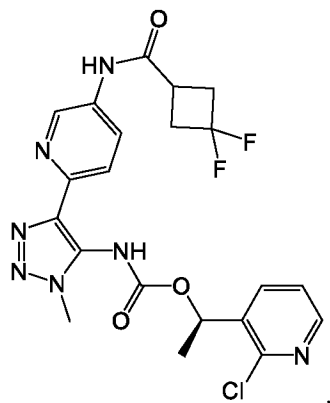
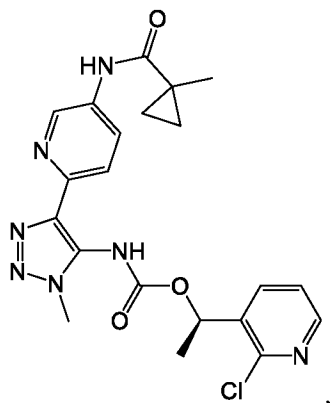
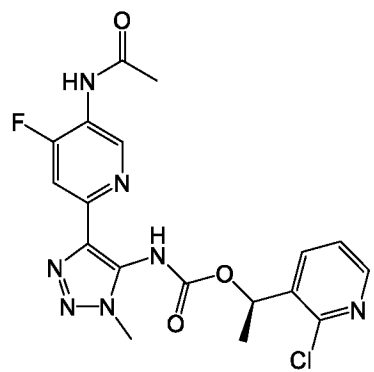
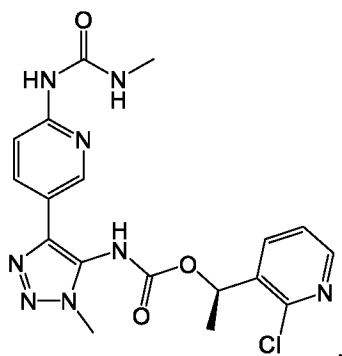
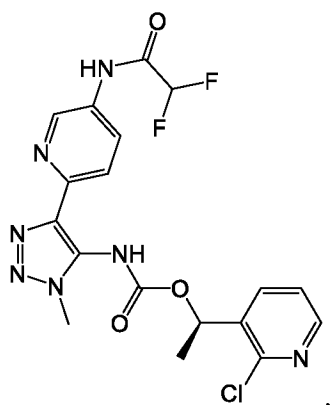


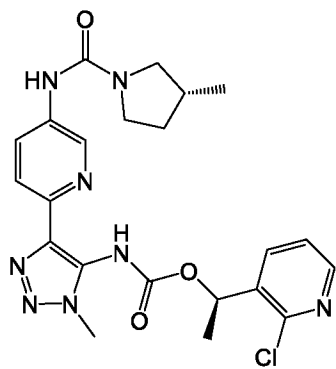
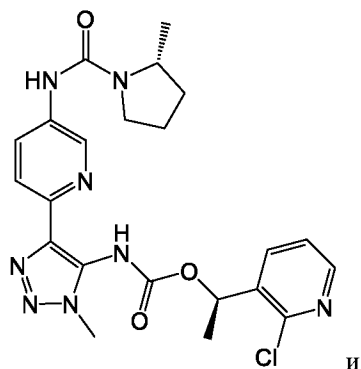
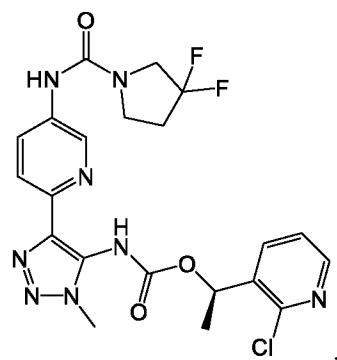
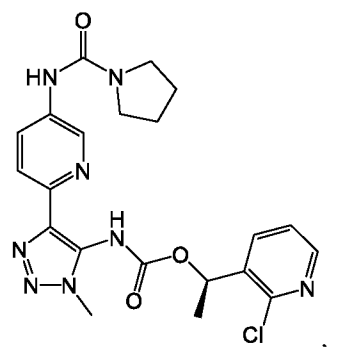
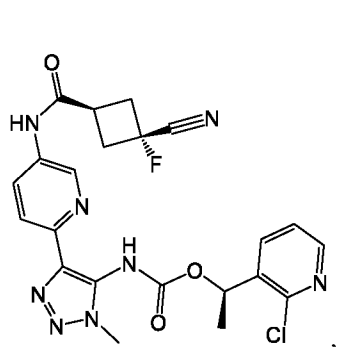
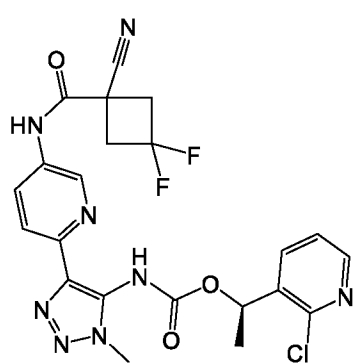
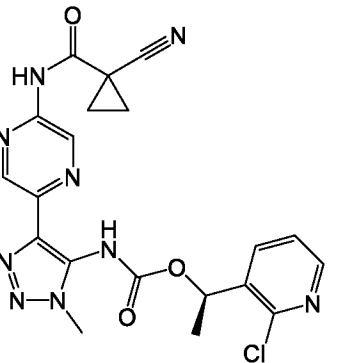
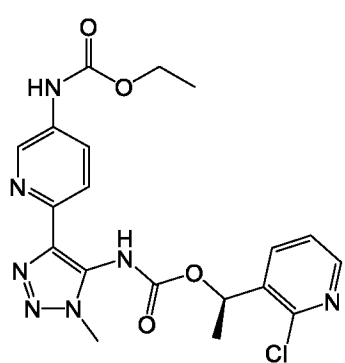
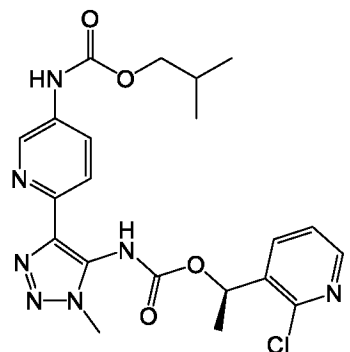
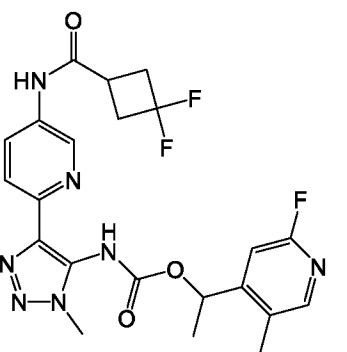
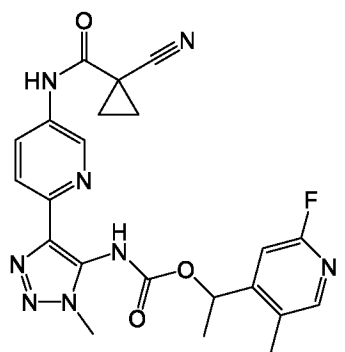
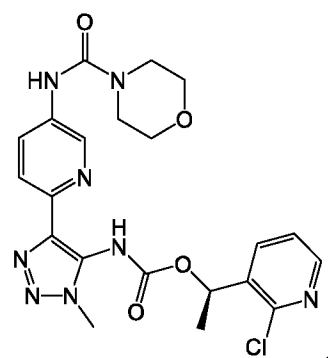
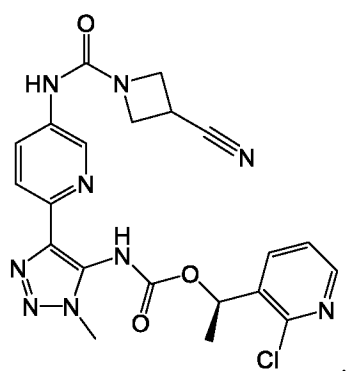
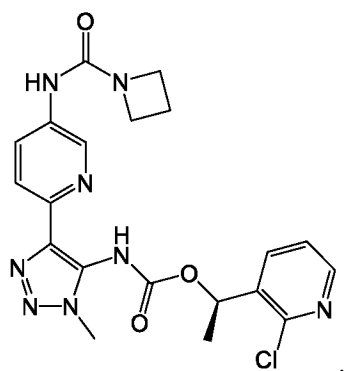






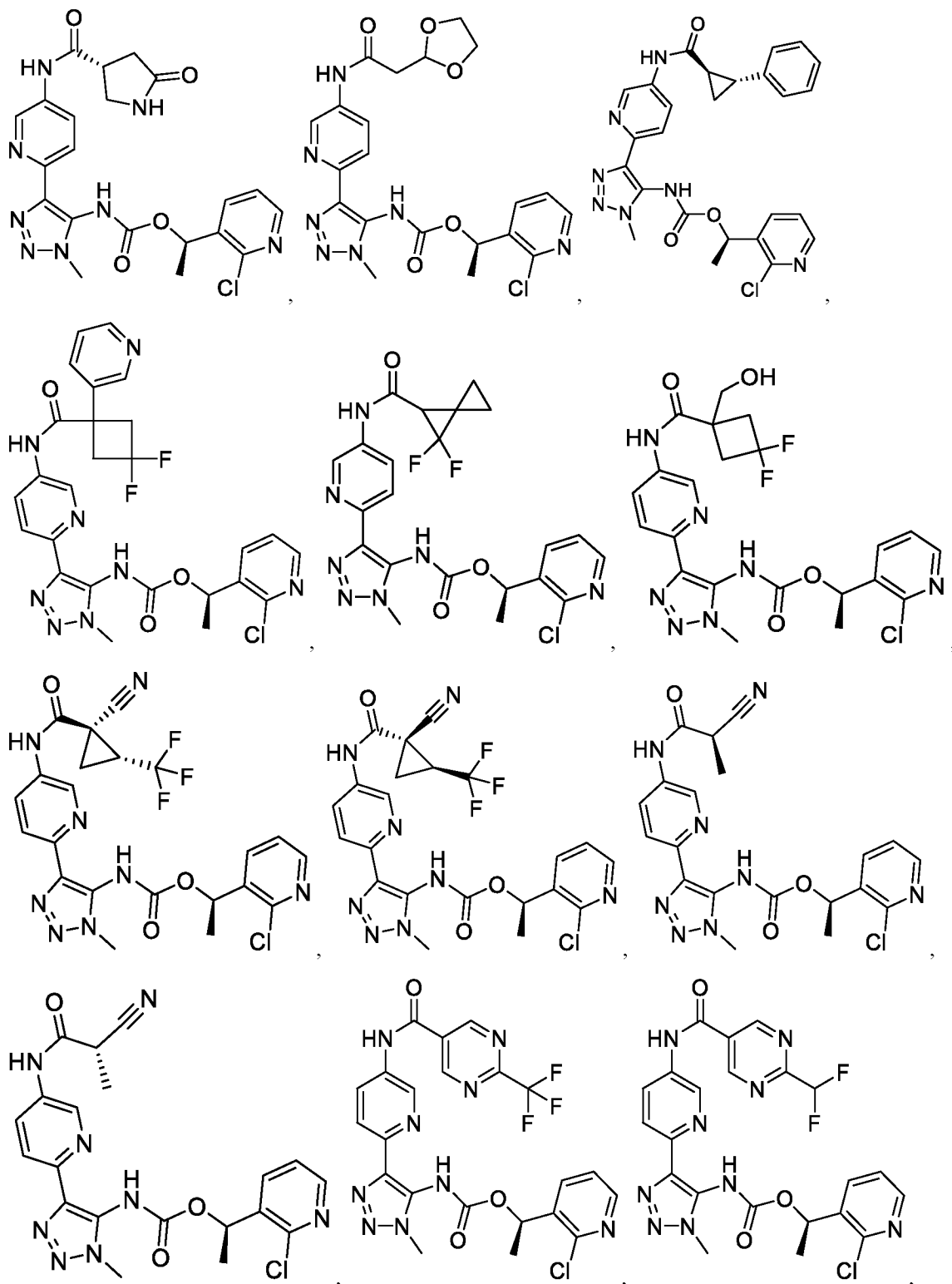


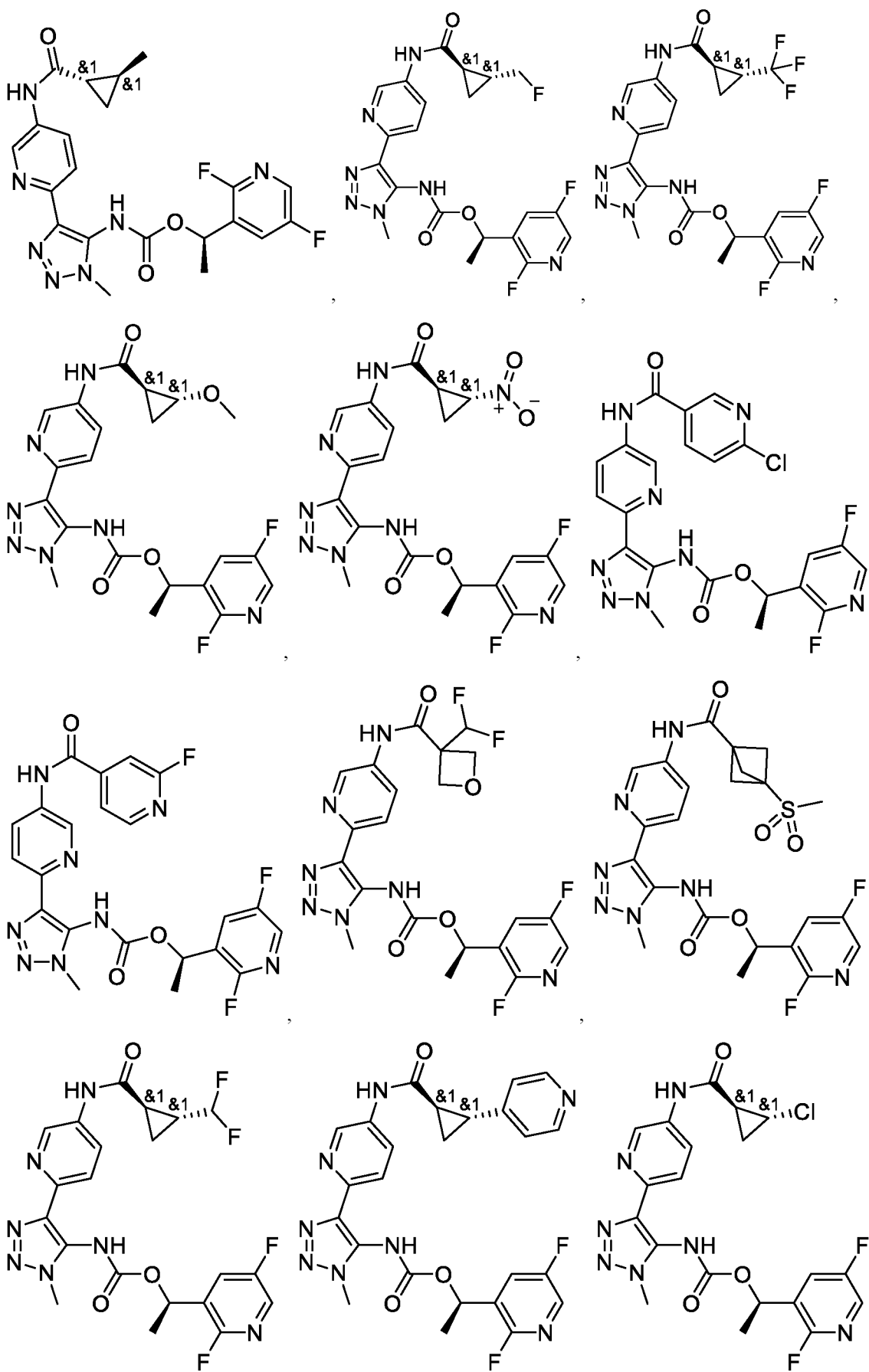


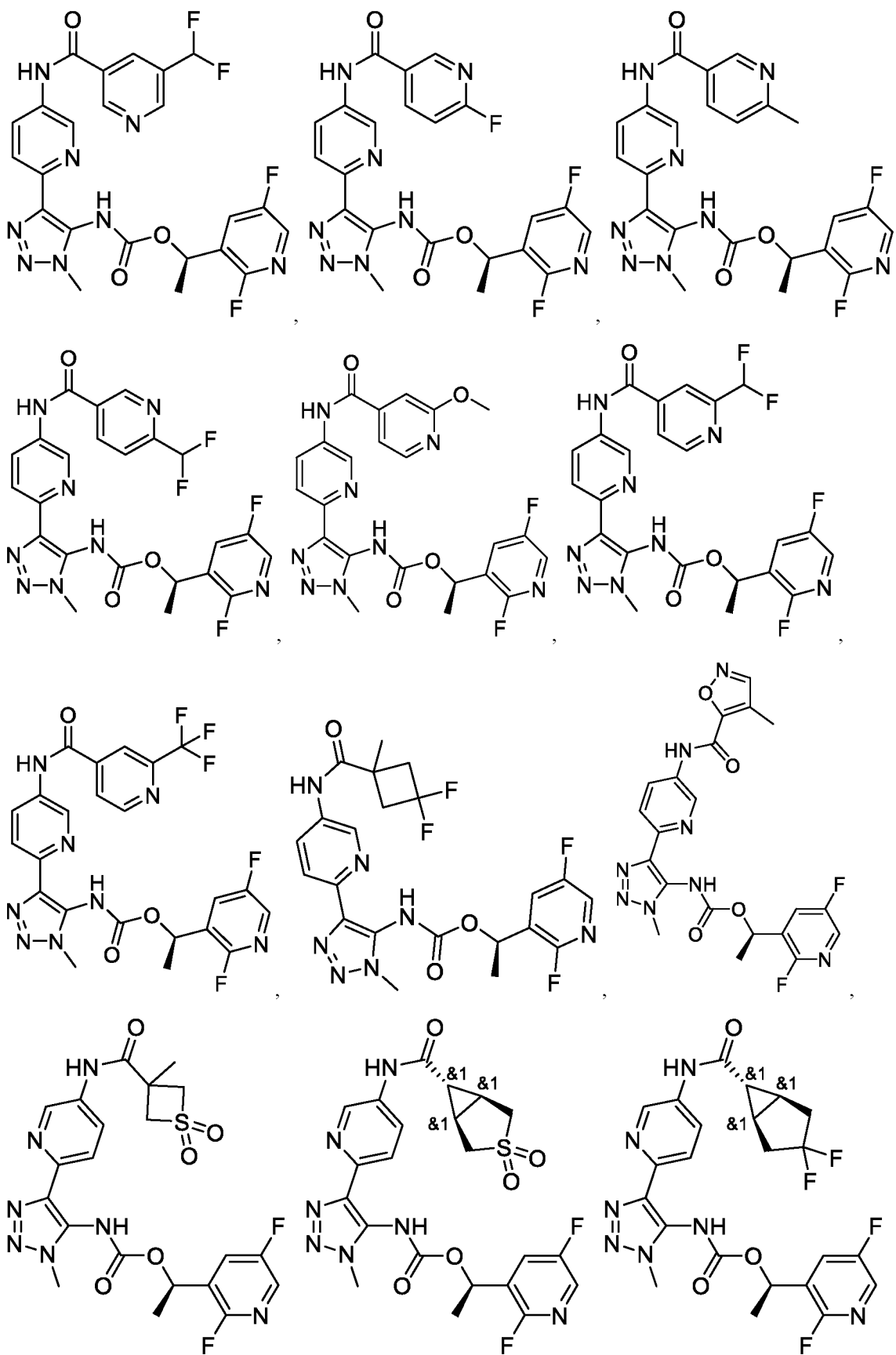


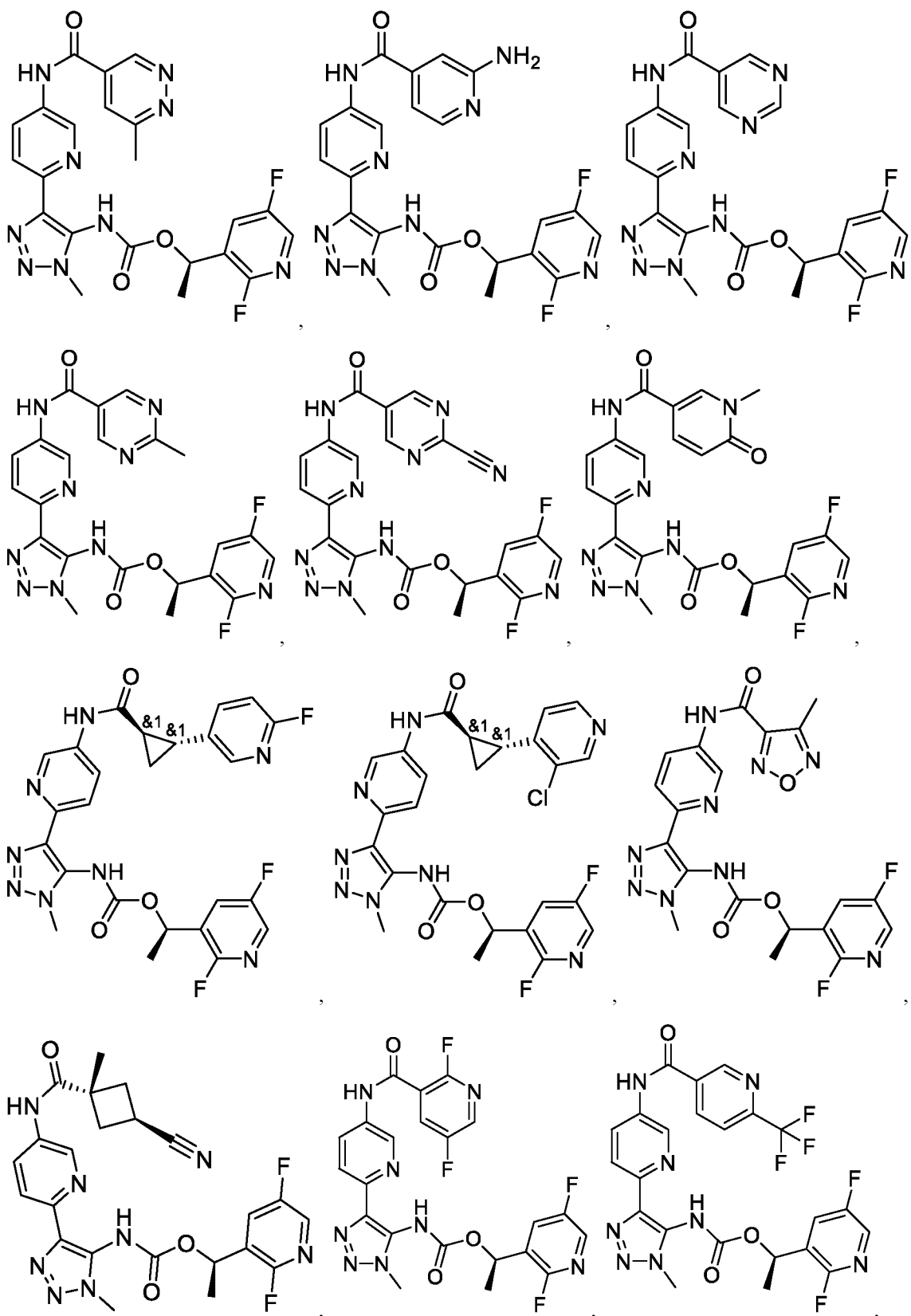
или его фармацевтически приемлемой соли.

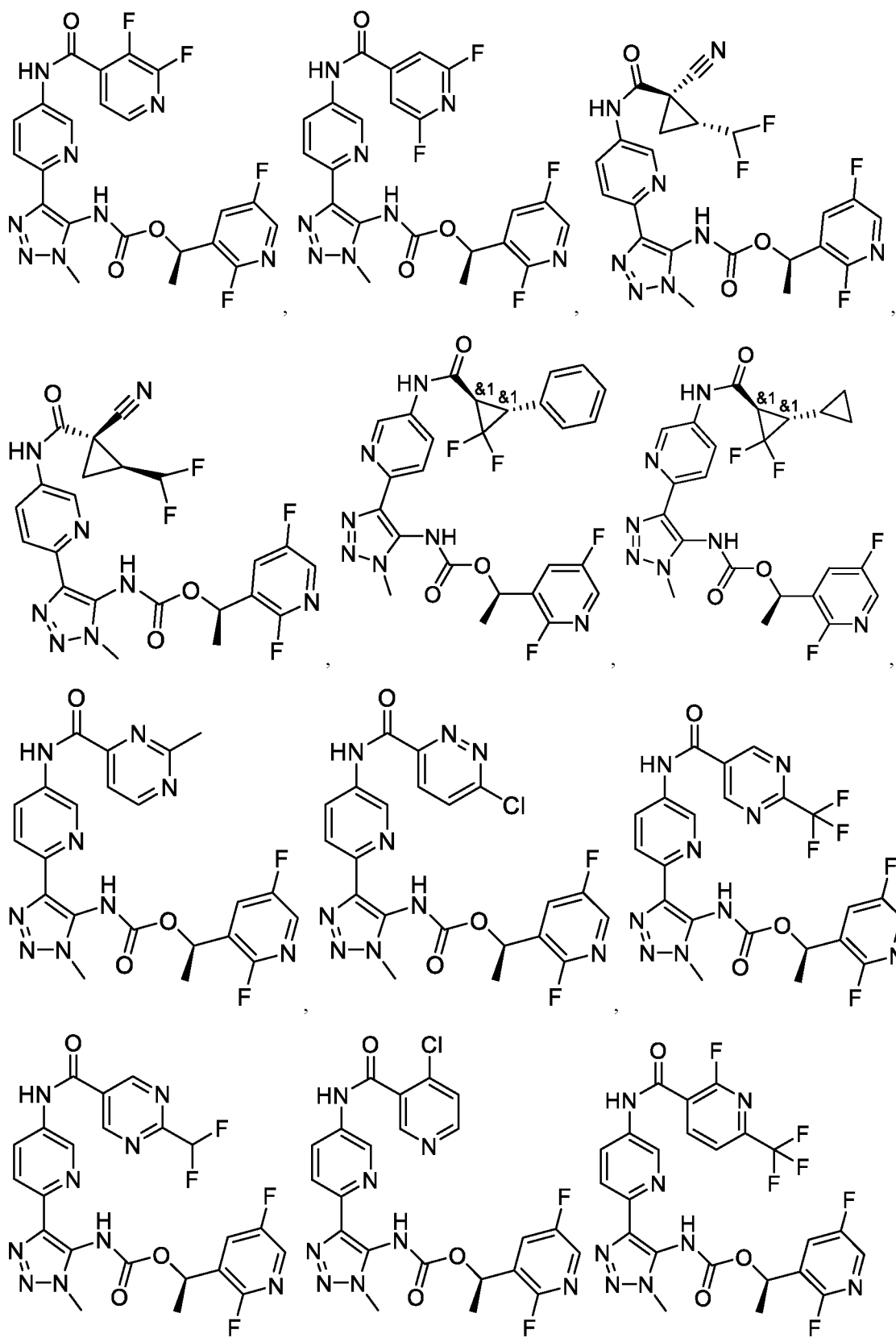
[0121] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Iie), (If), (Ilg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn), (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из:



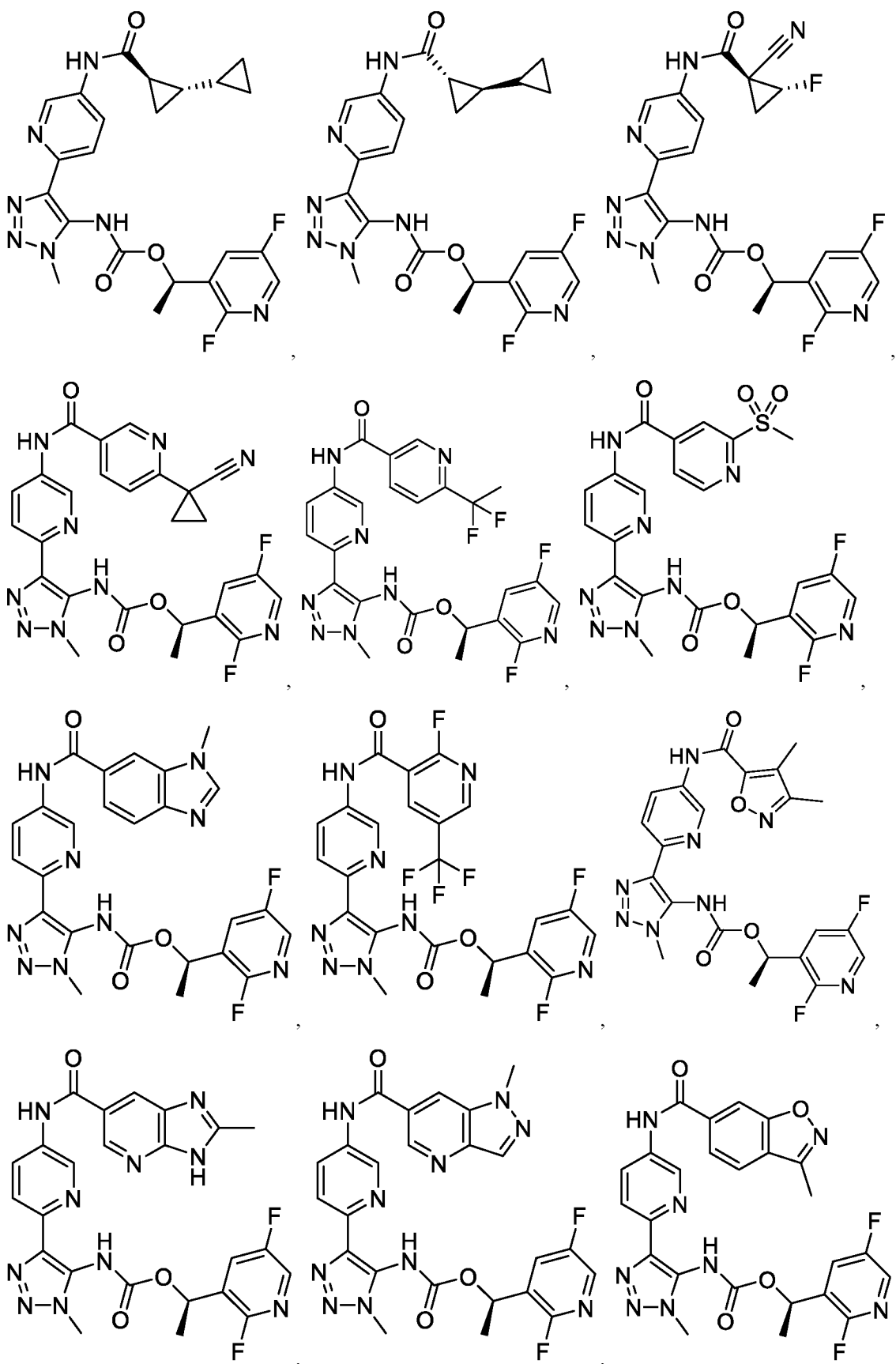


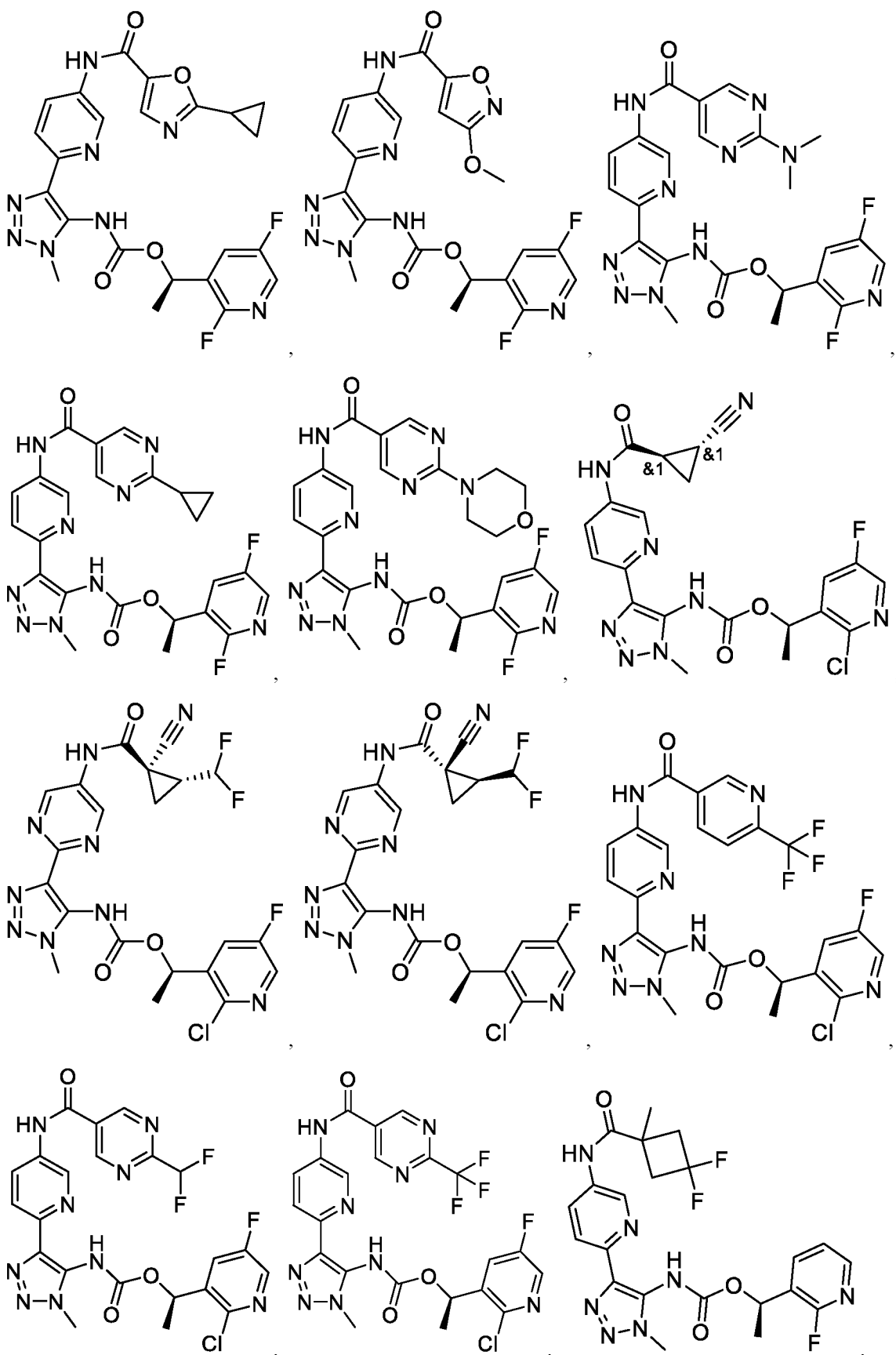


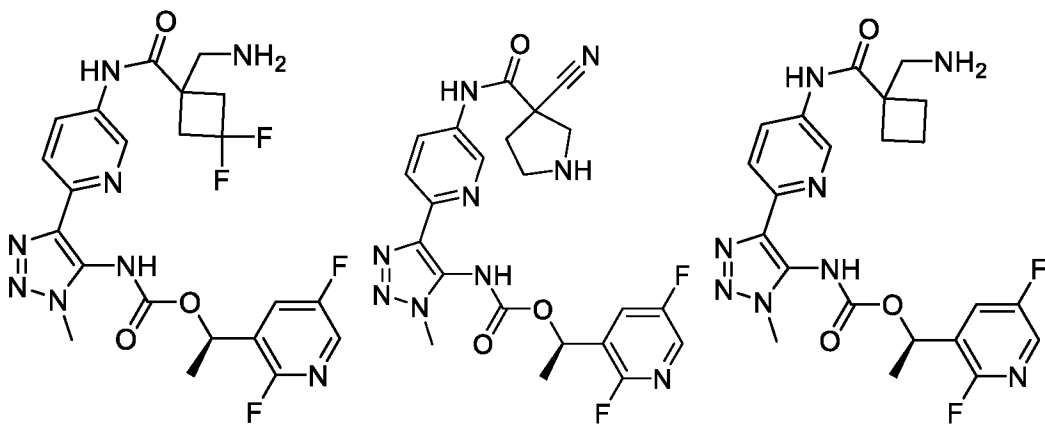
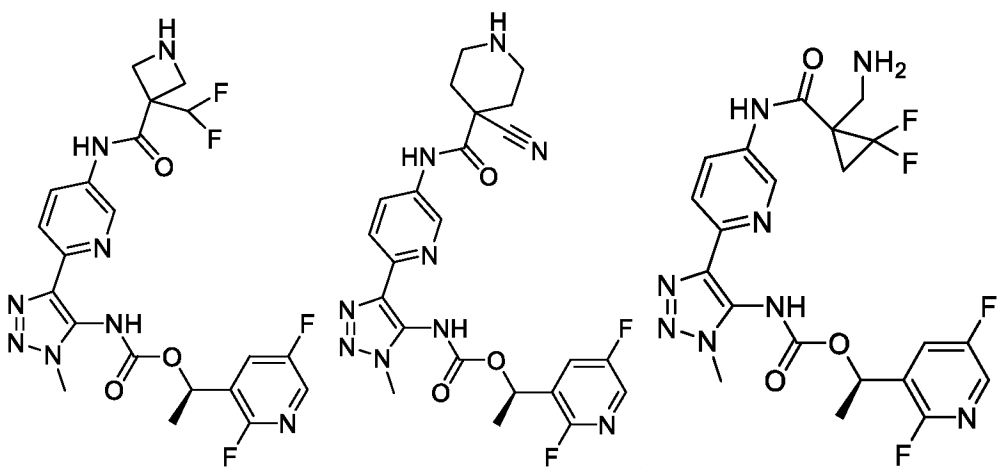
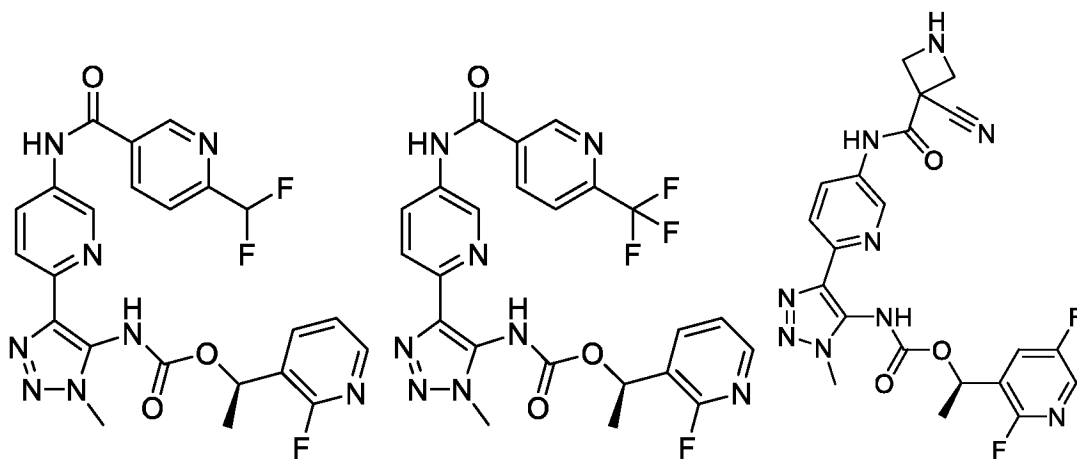
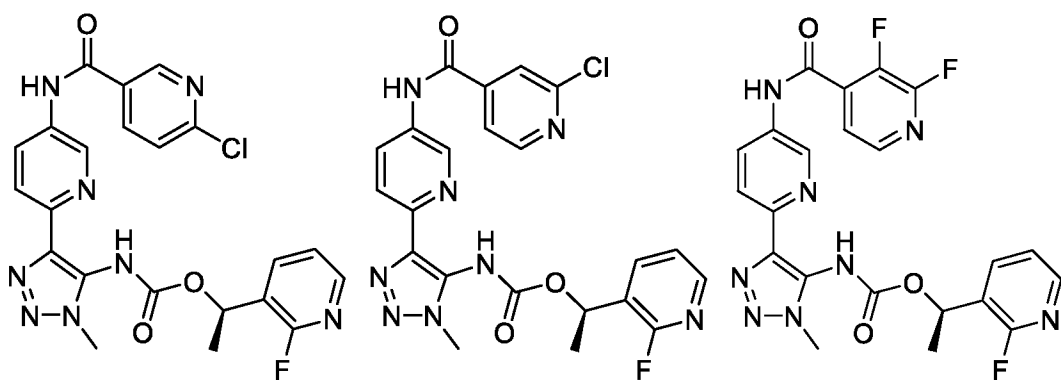


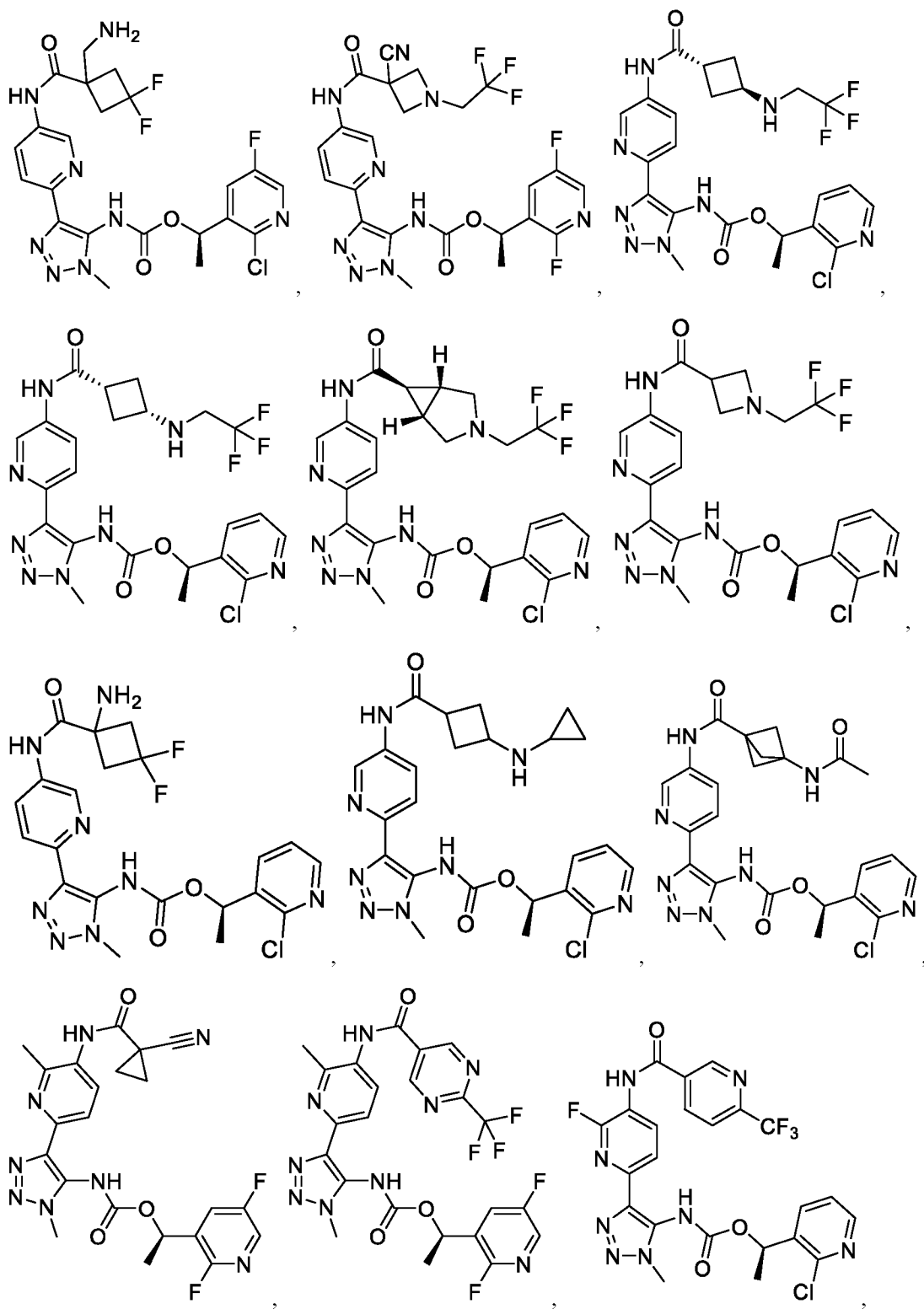


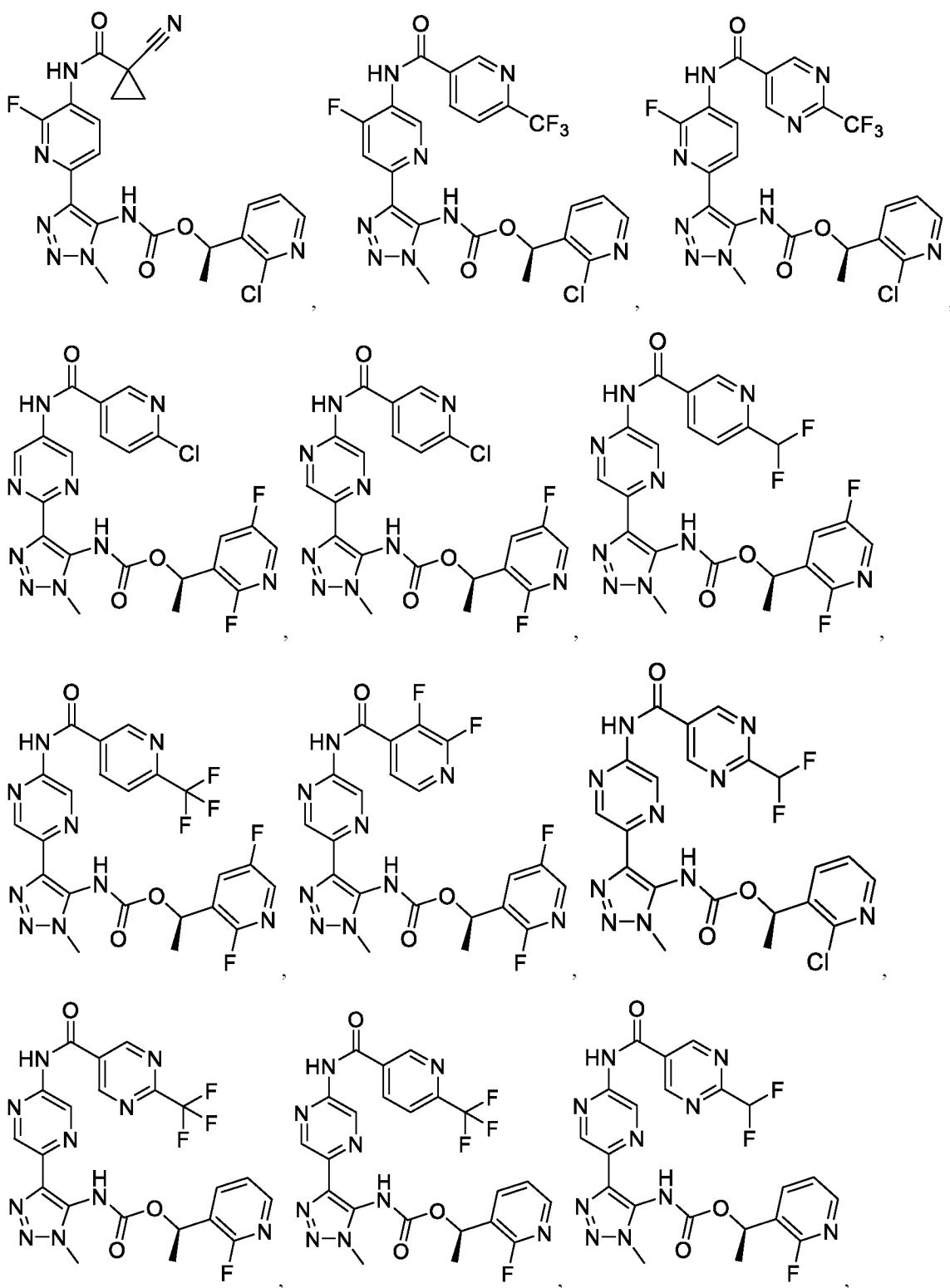


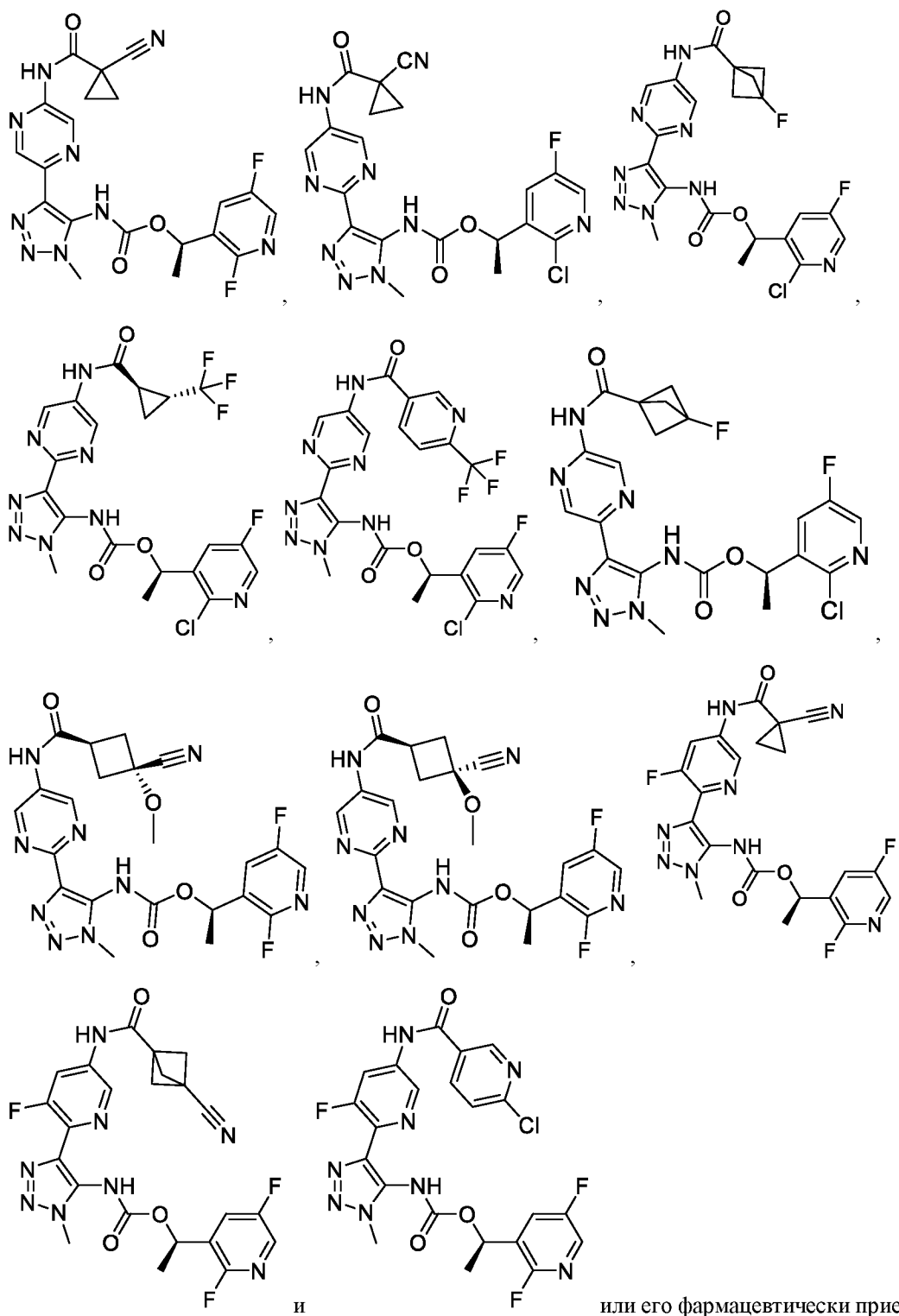






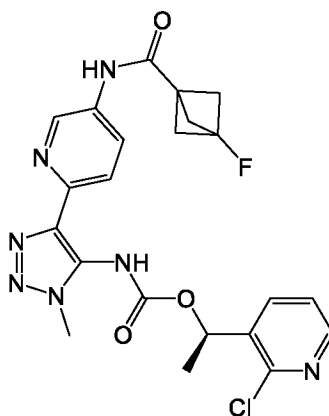






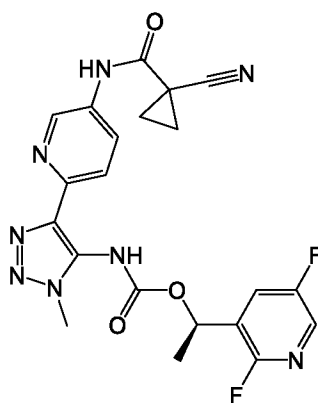
соли.

[0122] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



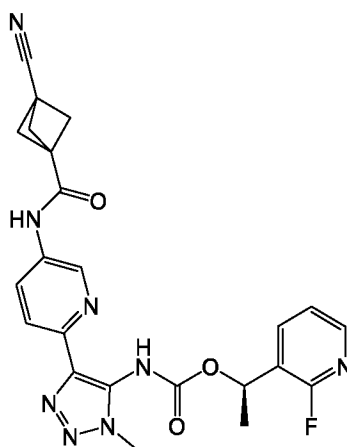
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0123] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



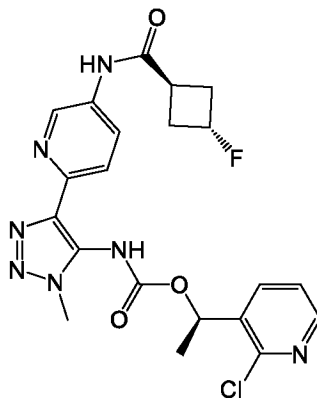
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0124] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



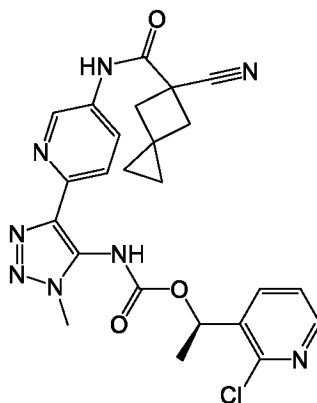
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0125] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



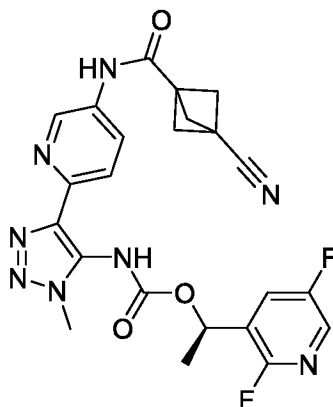
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0126] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



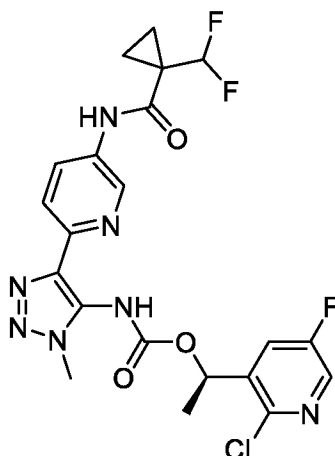
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0127] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



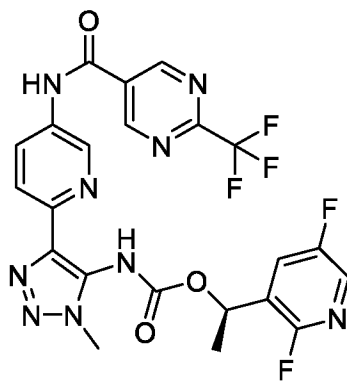
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0128] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



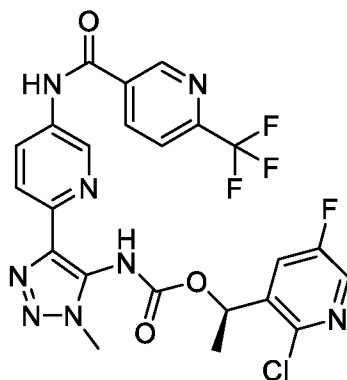
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0129] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



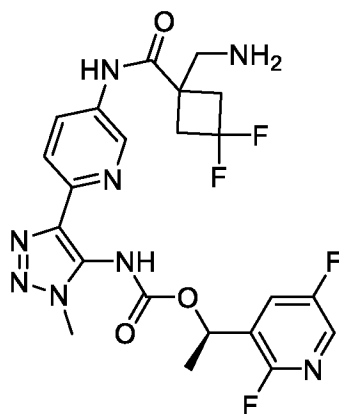
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0130] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



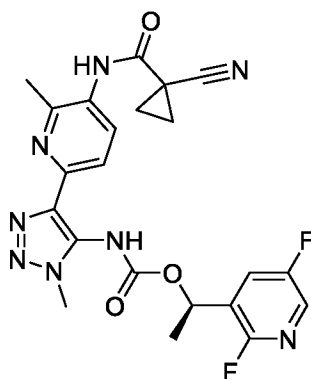
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0131] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIo) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



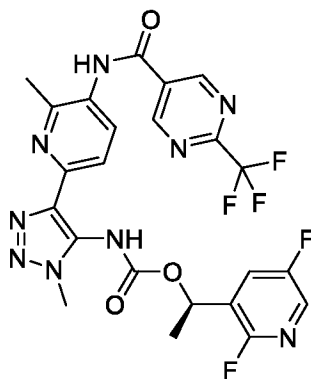
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0132] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIe) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



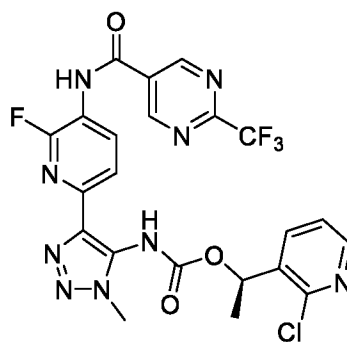
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0133] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (IIe) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0134] В некоторых варианты осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (Ie) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтические композиции и способы введения

[0135] Кроме того, в настоящем описании предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению, или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

[0136] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать одно или более других соединений в качестве активных ингредиентов, таких как соединение-пролекарство или ингибиторы других ферментов.

[0137] Композиции приемлемы для перорального, ректального, местного, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), окулярного (офтальмологического), легочного (назального или буккального) или назального введения, хотя наиболее приемлемый способ в любом конкретном случае будет зависеть от характера и степени тяжести подлежащих лечению состояний и от типа активного ингредиента. Они могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и получены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики.

[0138] При практическом применении соединения по настоящему изобретению можно комбинировать в виде активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с традиционными методиками получения фармацевтического состава. Носитель может иметь широкий спектр форм в зависимости от желаемой для введения формы препарата, например пероральной или парентеральной (включая внутривенное). При получении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие агенты, консерванты, красители и т. п. в случае пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, агенты для улучшения распадаемости и т. п. в случае пероральных твердых препаратов, таких как, например, порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, причем твердые пероральные препараты являются предпочтительными по сравнению с жидкими препаратами.

[0139] Благодаря простоте введения таблетки и капсулы представляют собой пероральную дозированную форму, обладающую наибольшими преимуществами, и в этом случае в них используют твердые фармацевтические носители. При необходимости на таблетки можно наносить покрытие с помощью стандартных водных или безводных методик. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1 процента активного соединения. Процент активного соединения в таких композициях можно, конечно же, варьировать, и может быть удобно, чтобы он составлял от примерно 2 процентов до примерно 60 процентов от массы единичной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически приемлемых композициях такое, чтобы можно было получить эффективную дозировку. Активные соединения также можно вводить интраназально, как, например, жидкие капли или спреи.

[0140] Таблетки, пилюли, капсулы и т. п. также могут содержать связующее вещество, такое как трагакантовая камедь, акация, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как дикальция фосфат; средство для улучшения распадаемости, такое как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; смазывающий агент, такой как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Если дозированная форма представляет собой капсулу, она может в дополнение к материалам вышеуказанного типа содержать жидкий носитель, такой как жирное масло.

[0141] В качестве покрытий или для модификации физической формы дозированной формы могут присутствовать различные другие материалы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или обоими. Сироп или эликсир может в дополнение к активному ингредиенту содержать сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

[0142] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению также могут применяться в виде солей с различными противокатионами для получения состава для перорального применения.

[0143] Соединения по настоящему изобретению также можно вводить парентерально. Растворы или суспензии этих активных соединений могут быть получены в воде, надлежащим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Также могут быть получены дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смеси в маслах. В обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

[0144] Фармацевтические формы, приемлемые для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы либо дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных растворов или дисперсий непосредственно перед введением. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна являться жидкостью, которая способна легко проходить через иглу шприца. Она должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязнения микроорганизмами, такими как бактерии и грибы. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их приемлемые смеси и растительные масла.

[0145] Для введения млекопитающему, в частности, человеку, эффективной дозы соединения по настоящему изобретению можно использовать любой приемлемый способ введения. Например, можно использовать пероральное, ректальное, местное, парентеральное, окулярное, легочное, назальное и т. п. введение. Дозированные формы включают в себя таблетки, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и т. п. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят перорально.

Наборы

[0146] В настоящем документе также предложены наборы, которые включают соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог и приемлемую упаковку. В одном варианте осуществления набор дополнительно включает инструкции по применению. В одном аспекте набор включает соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог, а также этикетку и/или инструкции по применению соединений при лечении по показаниям, включая заболевания или состояния, описанные в настоящем документе.

[0147] В настоящем документе также предложены изделия, которые включают соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог в приемлемом контейнере. Контейнер может представлять собой вials, сосуд, ампулу, предварительно наполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

Способы лечения и применения

[0148] Изобретение дополнительно относится к применению соединений, описанных в настоящем документе, для лечения и/или профилактики заболеваний и/или состояний посредством связывания LPAR1 с указанными соединениями. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению указанных соединений для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний и/или состояний посредством связывания LPAR1 с указанными соединениями.

[0149] Лекарственные средства, упомянутые в настоящем документе, могут быть приготовлены в соответствии с традиционными процессами, включая комбинацию соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

[0150] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения и/или профилактики опосредованного LPAR1 заболевания или состояния у нуждающегося в этом пациента, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (I), (Ia), (IId), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIl), (IIm), (IIn), или (IIo) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0151] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает то, при котором присутствует и/или наблюдается абсолютный или относительный избыток LPA.

[0152] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает фиброз, заживление ран, рак, боль, респираторные расстройства, аллергические расстройства, расстройства нервной системы, сердечно-сосудистые расстройства или воспалительные расстройства.

[0153] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние представляет собой интерстициальное заболевание легких (ILD). В некоторых вариантах осуществления интерстициальное заболевание легких (ILD) представляет собой неспецифический интерстициальный пневмонит (NSIP), саркоидоз, асбестоз, ILD, связанное с воздействием на рабочем месте, прогрессирующее фиброзирующее ILD, идиопатическую интерстициальную пневмонию (ИП), связанное с заболеванием соединительной ткани интерстициальное заболевание легких (CTD-ILD), ILD, ассоциированное с ревматоидным артритом, ILD, ассоциированное со склеродермой, или наружный альвеолярный альвеолит.

[0154] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние представляет собой хроническое заболевание почек (CKD). В некоторых вариантах осуществления хроническое заболевание почек представляет собой комплементную гломерулопатию, мембранную гломерулопатию, поликистозную болезнь почек, IgA-нефропатию, очаговый сегментный гломерулосклероз (FSGS) или синдром Альпорта.

[0155] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает фиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброз включает фиброз легких, фиброз почек, фиброз печени, фиброз глаза или фиброз сердца.

[0156] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает фиброз легких. В некоторых вариантах осуществления фиброз легких включает идиопатический легочный фиброз (IPF). В некоторых вариантах осуществления фиброз легких включает прогрессирующее фиброзное интерстициальное заболевание легких (PF-ILD). В некоторых вариантах осуществления фиброз легких включает фиброз легких, вторичный по отношению к системному воспалительному заболеванию, такому как ревматоидный артрит, склеродермия, волчанка, криптогенный фиброзирующий альвеолит, индуцированный радиацией фиброз, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), склеродермия, хроническая астма, силикоз, индуцированный асбестом легочный или плевральный фиброз, острая болезнь легких и острое дыхательное расстройство (в том числе индуцированное бактериальной пневмонией, индуцированное травмой, индуцированное вирусной пневмонией, индуцированное аппаратом ИВЛ, индуцированное нелегочным сепсисом и индуцированное попаданием в легкие инородных тел).

[0157] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает почечный фиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброз почек включает хронические нефропатии, связанные с травмой/фиброзом (фиброзом почек), например, гломерулонефрит, вторичный по отношению к системным воспалительным заболеваниям, таким как волчанка и склеродермия, диабет, гломерулярный нефрит, очаговый сегментный гломерулярный склероз, IgA-нефропатия, гипертензия,

аллотрансплантатация и синдром Альпорта; фиброз кишечника, например, склеродермия и индуцированный радиацией фиброз кишечника.

[0158] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления фиброз печени включает цирроз печени, индуцированный алкоголем фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), травма желчного протока, первичный билиарный цирроз, индуцированный инфекцией или вирусом фиброз печени (например, хронической инфекцией ВГС) и аутоиммунный гепатит.

[0159] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное LPAR1, включает фиброз головы и шеи, например, индуцированный радиацией.

[0160] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное LPAR1, включает рубцевание роговицы, например, после LASIK (лазерного кератомилеза in situ), трансплантации роговицы или трабекулэктомии. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk) или (IIo) или его фармацевтически приемлемую соль применяют для улучшения состояния при снижении чувствительности роговицы, вызванном операциями на роговице, такими как LASIK или операция по поводу катаракты, при снижении чувствительности роговицы, вызванном дегенерацией роговицы, и развивающегося в результате этого синдрома сухих глаз. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемую соль применяют при лечении или профилактике глазного воспаления и аллергического конъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита и папиллярного конъюнктивита. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемую соль применяют при лечении или профилактике болезни Шегрена или воспалительного заболевания с синдромом сухих глаз.

[0161] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное LPAR1, включает другое фиброзное состояние, такое как гипертрофическое рубцевание и келоиды, например, вызванные ожогом или хирургическим вмешательством, саркоидоз, склеродермия, повреждение/фиброз спинного мозга, миелофиброз, сосудистый рестеноз, атеросклероз, артериосклероз, гранулематоз Вегенера, смешанное поражение соединительной ткани и болезнь Пейрони.

[0162] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает боль. В некоторых вариантах осуществления боль включает нейропатическую боль. В некоторых вариантах осуществления боль включает острую боль. В некоторых вариантах осуществления боль включает хроническую боль.

[0163] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает рак. В некоторых вариантах осуществления рак включает рак яичника, рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак молочной железы, меланому, рак головы и шеи, рак кишечника (колоректальный рак) и рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления рак включает солидные опухоли (такие как опухоли мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца,

почки, легкого, лимфатической ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома или базальноклеточный рак) или гематологические опухоли (такие как лейкозы) на любой стадии заболевания, с метастазами или без них. В некоторых вариантах осуществления рак включает острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарциному, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости (остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), глиому ствола головного мозга, опухоли головного мозга, опухоли головного и спинного мозга, рак молочной железы, опухоли бронхов, лимфому Беркитта, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, семейство опухолей саркомы Юинга, рак глаза, ретинобластому, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), гастроинтестинальную стромально-клеточную опухоль, герминогенную опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (печени), лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток (эндокринной поджелудочной железы), саркому Капоши, рак почки, гистеоглиомы клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, волосоклеточный лейкоз, рак печени, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфому Беркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, мезотелиому, рак полости рта, хронический миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественную миелому, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичников, эпителиальный рак яичников, герминогенная опухоль яичников, опухоль яичников с низким злокачественным потенциалом, рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, паренхиматозные опухоли эпифиза промежуточной дифференцировки, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, плазмочитарное новообразование/множественная миелома, плевропульмональная бластема, первичная лимфома центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечноклеточный рак (почки), ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркома, семейство опухолей саркомы Юинга, саркому Капоши, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак, рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому и карциному тимуса, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема и опухоль Вильмса.

[0164] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает респираторное или аллергическое расстройство. В некоторых вариантах осуществления респираторное или аллергическое расстройство включает астму, перибронхиоларный фиброз, облитеративный бронхиолит и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD). В некоторых вариантах осуществления COPD включает хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию,

интерстициальный легочный фиброз и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз. В некоторых вариантах осуществления респираторное заболевание включает респираторный дистресс-синдром взрослого человека и аллергическую (экзогенную) астму, неаллергическую (эндогенную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, аллерген-индуцированную астму, аспирин-чувствительную астму, астму физического усилия, изокапническую гипервентиляцию, астму с началом в детском возрасте, астму с началом во взрослом возрасте, кашлевой вариант астмы, стероид-резистентную астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит и гипоксию.

[0165] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает расстройство нервной системы. В некоторых вариантах осуществления расстройство нервной системы включает болезнь Альцгеймера, отек мозга, церебральную ишемию, инсульт, рассеянный склероз, нейропатии, болезнь Паркинсона, нервное состояние после тупой или хирургической травмы (включая постхирургическую когнитивную дисфункцию и поражение спинного мозга или ствола головного мозга), а также неврологические аспекты расстройств, таких как дегенеративное заболевание дисков и ишиалгия.

[0166] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает сердечно-сосудистое расстройство. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое расстройство включает аритмию (предсердную, или желудочковую, или обе); атеросклероз и его последствия; стенокардию; расстройства сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; аневризму сердца или сосудов; васкулит; инсульт; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани; эндотоксический, хирургический или травматический шок; артериальную гипертензию; болезнь сердечного клапана; сердечную недостаточность; аномальное артериальное давление; шок; вазоконстрикцию (включая ассоциированную с мигренью); аномалию сосудов и сердечно-сосудистую недостаточность, ограниченную одним органом или тканью.

[0167] В некоторых вариантах осуществления опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает фиброз легких, фиброз почек, фиброз печени, рубцевание, астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), легочную гипертензию, интерстициальный легочный фиброз, артрит, аллергию, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, респираторный дистресс-синдром взрослых, инфаркт миокарда, аневризму, рак, боль, пролиферативные расстройства и воспалительные состояния.

[0168] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное LPAR1, представляет собой заболевание печени. В некоторых вариантах осуществления заболевание печени представляет собой гепатит С, рак печени, семейную комбинированную гиперлипидемию, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), прогрессирующий семейный интрагепатический холестаз, первичный билиарный цирроз (ПБЦ) или (ПЦХ). В некоторых вариантах осуществления заболевание печени представляет собой ПЦХ. В некоторых вариантах осуществления заболевание печени включает портальную гипертензию. В некоторых вариантах осуществления рак печени включает гепатоцеллюлярную карциному (HCC), холангиокарциному, ангиосаркому или гемангиосаркому. В некоторых вариантах осуществления рак печени включает HCC. В некоторых вариантах осуществления NAFLD включает стеатоз. В некоторых вариантах осуществления NAFLD включает NASH. В некоторых вариантах осуществления

NAFLD или NASH включает фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления NAFLD или NASH включает цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления NAFLD или NASH включает компенсированный цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления NAFLD или NASH включает декомпенсированный фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления NAFLD включает HCC. В некоторых вариантах осуществления заболевание печени представляет собой NASH.

[0169] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения и/или профилактики NAFLD или NASH у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (Ilg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (I), (Ia), (IId), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (Ilg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления NAFLD или NASH включает фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления NAFLD или NASH включает цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления цирроз печени представляет собой компенсированный цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления цирроз печени представляет собой декомпенсированный цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления NAFLD или NASH включает HCC.

[0170] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ профилактики заболевания или состояния печени у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (Ilg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение формулы (I), (Ia), (IId), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (Ilg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние печени представляет собой фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние печени представляет собой цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления цирроз печени представляет собой компенсированный цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления цирроз печени представляет собой декомпенсированный цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние печени представляет собой HCC.

[0171] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений в соответствии с формулой (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (If), (Ilg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo) или их фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения опосредованного LPAR1 заболевания или состояния, раскрытого в настоящем документе.

Дозировка

[0172] Эффективная дозировка используемого активного ингредиента может варьироваться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, подлежащего лечению состояния и степени тяжести подлежащего лечению состояния. Такая дозировка может быть легко установлена специалистом в данной области.

[0173] При лечении или профилактике опосредованного LPAR1 заболевания или состояния, для которого показаны соединения по настоящему изобретению, по существу удовлетворительные результаты получены, когда соединения по настоящему изобретению вводят в суточной дозировке от примерно 0,1 миллиграмма до примерно 300 миллиграммов на килограмм массы тела животного. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводятся в виде однократной суточной дозы или в разделенных дозах от двух до шести раз в день или в форме с замедленным высвобождением. Для большинства крупных млекопитающих общая суточная доза составляет от примерно 1 миллиграмма до примерно 1000 миллиграммов или от примерно 1 миллиграмма до примерно 50 миллиграммов. В случае взрослого человека массой 70 кг общая суточная доза обычно составляет от примерно 0,1 миллиграмма до примерно 200 миллиграммов. Эта схема дозирования может быть скорректирована для обеспечения оптимального терапевтического ответа. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза составляет от примерно 1 миллиграмма до примерно 900 миллиграммов, от примерно 1 миллиграмма до примерно 800 миллиграммов, от примерно 1 миллиграмма до примерно 700 миллиграммов, от примерно 1 миллиграмма до примерно 600 миллиграммов, от примерно 1 миллиграмма до примерно 400 миллиграммов, от примерно 1 миллиграмма до примерно 300 миллиграммов, от примерно 1 миллиграмма до примерно 200 миллиграммов, от примерно 1 миллиграмма до примерно 100 миллиграммов, от примерно 1 миллиграмма до примерно 50 миллиграммов, от примерно 1 миллиграмма до примерно 20 миллиграммов или от примерно 1 миллиграмма до примерно 10 миллиграммов.

[0174] Соединения по настоящей заявке или их композиции можно вводить один, два, три или четыре раза в день с применением любого описанного выше приемлемого способа. Кроме того, введение или лечение с помощью соединений можно продолжать в течение нескольких дней; например, обычно лечение продолжается в течение по меньшей мере 7 дней, 14 дней или 28 дней в рамках одного цикла лечения. Циклы лечения часто чередуют с периодами отдыха продолжительностью от примерно 1 до 28 дней, обычно примерно 7 дней или примерно 14 дней между циклами. В других вариантах осуществления циклы лечения также могут быть непрерывными.

[0175] В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, включают введение субъекту начальной суточной дозы от примерно 1 до 800 мг соединения, описанного в настоящем документе, и увеличение шага повышения дозы до достижения клинической эффективности. Для увеличения дозы можно использовать шаг повышения дозы примерно 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозу можно увеличивать ежедневно, через день, два раза в неделю или один раз в неделю.

Комбинации

[0176] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo), предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой один дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления

один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой два дополнительных терапевтических агента. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой три дополнительных терапевтических агента. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой четыре дополнительных терапевтических агента.

[0177] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, содержат соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In) или (Io), предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и один или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой один дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой два дополнительных терапевтических агента. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой три дополнительных терапевтических агента. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой четыре дополнительных терапевтических агента.

[0178] В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), агониста аденозинового рецептора A3, агониста рецептора адипонектина, ингибитора протеинкиназы АКТ, активатора киназы AMP, активатора AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), агониста рецептора амилина, антагониста рецептора ангиотензина II AT-1, агониста андрогенового рецептора, ингибитора регулирующей сигнал апоптоза киназы 1 (ASK1), ингибитора АТФ-цитрат-лиазы, антагониста аполипептида C3 (APOC3), модулятора белка аутофагии, ингибиторов аутоаксина, ингибитора тирозинкиназного рецептора Axl, стимулятора белка Вах, биоактивного липида, агониста кальцитонина, модулятора каннабиноидного рецептора, ингибитора каспазы, стимулятора каспазы-3, ингибитора катепсина (например, ингибитора катепсина В), ингибитора кавеолина 1, антагониста хемокина CCR2, антагониста хемокина CCR3, антагониста хемокина CCR5, антагониста CD3, стимулятора хлорных каналов, солубилизатора холестерина, ингибитора CNR1, ингибитора циклина D1, ингибитора цитохрома P450 7A1, ингибитора цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), ингибитора диацилглицерол-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), ингибитора диацилглицерол-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT2), ингибитора хемокина CXCR4, ингибитора дипептидилпептидазы IV, модулятора эндосиалина, стимулятора эндотелиальной синтазы оксида азота, ингибитора лиганда эотаксина, модулятора белков внеклеточного матрикса, агониста фарнезоидного X-рецептора, ингибиторов синтаз жирных кислот, агониста рецептора FGF1, ингибитора белка активации фибробластов (FAP), лигандов рецептора фактора роста фибробластов (например, FGF-15, FGF-19, FGF-21), рыбьего жира, ингибитора галектина-3, агониста рецептора глюкагона, агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1, антагониста глюкокортикоидного рецептора, ингибитора глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназы, ингибитора глутаминазы, предшественника глутатиона, агониста сопряженного с G-белком рецептора 1 желчных кислот, антагониста сопряженного с G-белком рецептора 84, модулятора Hedgehog (Hh), ингибитора протеазы NS3 вируса гепатита С, модулятора ядерного фактора 4 альфа гепатоцитов (HNF4A), модулятора фактора роста

гепатоцитов, ингибитора гистондеацетилазы, ингибитора HMG-КоА-редуктазы, ингибитора 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (11 β -HSD1), ингибитора индуцируемого гипоксией фактора-2 альфа, антагонист IL-1 β , агониста рецептора IL-6, агониста IL-10, антагониста IL-11, антагониста IL-17, ингибитора котранспортера желчных кислот и натрия подвздошной кишки, сенситизатора инсулина, агониста лиганда инсулина, агониста рецептора инсулина, модулятора интегрина, антагониста интегрина, ингибитора ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 киназы 4 (IRAK4), ингибитора тирозинкиназы Jak2, ингибиторов кетогексокиназы (КНК), стимулятора Klotho-beta, лептина, аналога лептина, ингибитора 5-липоксигеназы, ингибитора липопротеинлипазы, рецептора Liver X, стимуляторагена LPL, антагониста рецептора лизофосфатидата-1 (LPAR-1), ингибитора гомолога 2 лизилоксидазы (LOXL2), обратного агониста LXR, модулятора маннозного рецептора 1 макрофагов, ингибитора матриксной металлопротеиназы (MMP), антагониста рецептора-1 MCH, ингибитора протеинкиназы MEKK-5, ингибитора мембранной медной аминоксидазы (VAP-1), ингибитора метионинаминопептидазы-2, модулятора белка-2, связывающего метил CpG, антагониста микроРНК-132 (miR-132), ингибитора микроРНК-21 (miR-21), митохондриального разобщителя, ингибитора киназы-3 смешанной линии, стимулятора основного белка миелина, ингибитора белка 3 домена NACHT LRR PYD (NLRP3), стимулятора NAD-зависимой деацетилазы сиртуин-1, ингибитора НАДФН-оксидазы (NOX), агониста рецептора 1 никотиновой кислоты, модулятора пуринорецепторов P2X7, стимулятора пуринорецепторов P2Y13, ингибитора PDE 3, ингибитора PDE 4, ингибитора PDE 5, модулятора рецептора-бета PDGF, ингибитора пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы А, стимулятора фенилаланингидроксилазы, ингибитора фосфолипазы С, агониста PPAR-альфа, агониста PPAR-гамма, агониста PPAR-дельта, модулятора PPAR-гамма, агониста PPAR альфа/дельта, агониста PPAR альфа/гамма/дельта, антагониста активируемого протеазой рецептора-2, модулятора протеинкиназ, ингибитора Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2), ингибитора фермента S-нитрозоглутатионредуктазы (GSNOR), ингибитора натрий-глюкозного транспортера-2 (SGLT2), ингибитора фактора транскрипции SREBP, ингибитора STAT-1, модулятор STAT-3, ингибитор стеарил-КоА-десатуразы-1, ингибитор фермента S-нитрозоглутатионредуктазы (GSNOR), стимулятор супрессора цитокиновой сигнализации 1, стимулятор супрессора цитокиновой сигнализации 3, ингибитор тирозинкиназ селезенки (SYK), ингибитор трансформирующего фактора роста β (TGF- β), антагонист TGF- β (например, антагонист TGF- β 1, антагонист TGF- β 2, антагонист TGF- β 3, модулятор латентного комплекса TGF β), антагонист TGF- β рецептора, активируемая трансформирующим фактором роста β киназа 1 (TAK1), антагонист бета-рецептора тиреоидного гормона, агонист Toll-подобного рецептора (TLR)-4, ингибитор трансглутаминазы, лиганд-ингибитор фактора некроза опухоли альфа (TNF α), ингибитор киназы локуса 2 прогрессирования опухоли (Tpl2), модулятор рецепторов тирозинкиназ, модулятор GPCR, модулятор рецепторов ядерных гормонов, модуляторы WNT, модулятор YAP/TAZ и ингибитор зонулина.

[0179] Не имеющие ограничительного характера примеры одного или более дополнительных терапевтических агентов включают:

ингибиторы ACE, такие как эналаприл;

ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), такие как NDI-010976 (фирсоколат), DRM-01, гемкабен, PF-05175157, QLT-091382 или PF-05221304;

ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы/диацилглицерина О-ацилтрансферазы 2, такие как PF-07055341;

ингибиторы ацетальдегиддегидрогеназы, такие как ADX-629;

агонисты аденозинового рецептора, такие как CF-102 (намоденосон), CF-101, CF-502, CGS21680;

агонисты рецептора адипонектина, такие как ADP-355, ADP-399;

агонисты рецептора амилина/кальцитонина, такие как KBP-042, KBP-089;

АМФ-активированные протеинкиназные стимуляторы, такие как PXL-770 или O-304;

активаторы АМФ-киназы / ингибиторы АТФ-цитратлиазы, такие как бемпедоевая кислота (ETC-1002, ESP-55016)

АМФ-активированные стимуляторы протеинкиназы / эндотелиальной синтазы оксида азота / НАД-зависимой деацетилазы сиртуина-1, такие как NS-0200 (лейцин + метформин + сидденафил);

агонисты андрогенного рецептора, такие как LPCN-1144;

антагонисты рецептора AT-1 ангиотензина II, такие как ирбесартан;

ингибиторы родственного ангиопоэтину белка-3, такие как IONIS-ANGPTL3-LRx;

ингибиторы аутоаксина, такие как PAT-505, PAT-048, GLPG-1690, X-165, PF-8380, AM-063 или BBT-877;

ингибиторы тирозинкиназного рецептора Axl, такие как бемцентиниб (BGB-324, R-428);

стимуляторы белка Вах, такие как CBL-514;

биоактивные липиды, такие как DS-102;

ингибиторы каннабиноидного рецептора типа 1 (CNR1), такие как намацизумаб, GWP-42004, REV-200 или CRB-4001;

ингибиторы каспаз, такие как эмриказан;

пан-ингибиторы катепсина В, такие как VBY-376;

пан-ингибиторы катепсина, такие как VBY-825;

антагонисты хемокинов CCR2/CCR5, такие как ценикривирок, мравировок, CCX-872 или WXXH-0213;

антагонисты хемокинов CCR2, такие как пропагерманиум;

антагонисты рецептора AT-1 хемокина CCR2 / ангиотензина II, такие как DMX-200, DMX-250;

антагонисты хемокинов CCR2/CCR5 и агонисты FXR, такие как LJC-242 (тропифексор + ценивдивирок); антагонисты хемокинов CCR3, такие как бертилимумаб;

стимуляторы хлоридных каналов, такие как кобипростон или лубипростон;

антагонисты CD3, такие как NI-0401 (форалумаб);

антагонисты хемокина CXCR4, такие как AD-214;

ингибиторы диacyлглицерид-acyлтрансферазы 1 (DGAT1), такие как GSK-3008356;

ингибиторы диacyлглицерол-О-acyлтрансферазы 1 (DGAT1) / цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), такие как SNP-610;

ингибиторы диacyлглицерид-acyлтрансферазы 2 (DGAT2), такие как IONIS-DGAT2Rx или PF-06865571;

ингибиторы дипептидилпептидазы IV, такие как линаглиптин или эвоглиптин;

ингибиторы лиганда эотаксина, такие как бертилимумаб или CM-101;

модуляторы белков внеклеточного матрикса, такие как CNX-024;

агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR), такие как AAGN-242266, AGN-242256, EP-024297, RDX-023, BWL-200, AKN-083, EDP-305, GNF-5120, GS-9674, LMB-763, обетихоловая кислота, Px-102, Px-103, M790, M780, M450, M-480, MET-409, PX20606, EYP-001, TERN-101, TC-100, INT-2228;

агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR) / рецептора 1 желчной кислоты, связанного с G-белком (TGR5), такие как INT-767;

ингибиторы синтазы жирных кислот, например, TVB-2640;

агонисты рецептора FGF / бета-стимуляторы Klotho, такие как BFKB-8488A (RG-7992);

ингибиторы фактора роста фибробластов 19 (rhFGF19) / цитохрома P450 (CYP) 7A1, такие как NGM-282;

лиганд фактора роста фибробластов 21 (FGF-21), такой как BMS-986171, BIO89-100, B-1344 или BMS-986036;

агонисты фактора роста фибробластов 21 (FGF-21) / глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), такие как YH-25723 (YH-25724; YH-22241) или AKR-001;

композиции с рыбьим жиром, такие как икозапентэтил (Vascepa®);

ингибиторы галектина-3, такие как GR-MD-02, GB-1107 (Gal-300) или GB1211 (Gal-400);

агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP1R), такие как AC-3174, лираглутид, котадутид (MEDI-0382), SAR-425899, LY-3305677, HM-15211, YH-25723, YH-GLP1, RPC-8844, PB-718 или семаглутид;

антагонисты глюкокортикоидных рецепторов, такие как CORT-118335 (мирикорилант);

ингибиторы глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназы, такие как ST001;

агонисты рецептора желчных кислот 1 (TGR5), связанные с G-белком, такие как RDX-009 или INT-777;

ингибиторы белка теплового шока 47 (HSP47), такие как ND-L02-s0201;

ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, такие как аторвастатин, флувастатин, питавастантин, правастатин, розувастатин или симвастатин;

ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора-2 альфа, такие как PT-2567;

агонисты IL-10, такие как ПЭГ-илодекакин;

ингибиторы котранспортера натрия и желчных кислот в подвздошной кишке, такие как одевиксibat (A-4250), гидрат воликсibата этанолята калия (SHP-262), GSK2330672, CJ-14199 или элобиксibат (A-3309);

сенситизаторы к инсулину, такие как KBP-042, MSDC-0602K, MSDC-5514, Px-102, RG-125 (AZD4076), VVP-100X, CB-4211 или ETI-101;

инсулиновый лиганд / дц-агонисты рецептора инсулина, такие как ORMD-0801;

антагонисты интегринa, такие как IDL-2965;

агонисты рецептора IL-6, такие как KM-2702;

ингибиторы кетогексокиназы (KHK), такие как PF-06835919;

бета-Klotho (KLB)-агонист FGF1c, такие как MK-3655 (NGM-313);

ингибиторы 5-липоксигеназы, такие как типелукаст (MN-001), DS-102 (AF-102);

ингибиторы липопротеинлипазы, такие как CAT-2003;

стимуляторы гена LPL, такие как алипоген типарвовек;

модуляторы рецептора Liver X (LXR), такие как PX-L603, PX-L493, BMS-852927, T-0901317, GW-3965 или SR-9238;

антагонисты рецептора лизофосфатидата-1, такие как BMT-053011, UD-009 (CP-2090), AR-479, ITMN-10534, BMS-986020 или KI-16198;

ингибиторы гомолога 2 лизилоксидазы, такие как симтузумаб, PXS-5382A (PXS-5338);

модуляторы рецептора маннозы макрофагов 1, такие как тилманоцепт-Су3 (технеций Tc 99m тилманоцепт);

ингибиторы мембранной медьсодержащей аминоксидазы (VAP-1), такие как TERN-201;

ингибиторы протеинкиназы MEKK-5 (ASK-1), такие как GS-4997, SRT-015 или GS-444217, GST-HG-151;

антагонисты рецептора-1 MCH, такие как CSTI-100 (ALB-127158);

ингибиторы метионинаминопептидазы-2, такие как ZGN-839, ZGN-839, ZN-1345;

модуляторы метил-СpG-связывающего белка 2, такие как меркаптамин;

разобщители митохондрий, такие как 2,4-динитрофенол или HУ6;

ингибиторы киназы-3 смешанной линии, такие как URMС-099-С;

стимуляторы основного белка миелина, такие как олезоксим;

ингибиторы НАДФН-оксидазы 1/4, такие как GKT-831 или APX-311;

агонисты рецептора 1 никотиновой кислоты, такие как ARI-3037MO;

нитазоксинид;

ингибиторы белка 3 домена PYD NACHT LRR (NLRP3), такие как KDDF-201406-03, NBC-6, IFM-514 или JT-194 (JT-349);

модуляторы ядерных рецепторов, такие как DUR-928 (DV-928);

модуляторы пуринорецепторов P2X7, такие как SGM-1019;

стимуляторы пуринорецепторов P2Y13, такие как CER-209;

ингибиторы PDE 3/4, такие как типелукаст (MN-001);

ингибиторы PDE-5, такие как силденафил или MSTM-102;

модуляторы бета-рецептора PDGF, такие как BOT-191 или BOT-509;

ингибиторы пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы, такие как CRV-431 (CPI-432-32), NVP-018, NV-556 (NVP-025);

стимуляторы фенилаланингидроксилазы, такие как HepaStem;

агонисты PPAR (включая агонисты PPAR-альфа, агонисты PPAR-альфа/дельта, агонисты PPAR-альфа/дельта/гамма, агонисты PPAR-дельта), такие как элафибранор (GFT-505), MBX-8025, дейтерированный пиоглитазон R-энантиомер, пиоглитазон, DRX-065, сароглитазар или IVA-337;

агонисты PPAR-альфа, такие как клофибрат алюминия, безафибрат, ципрофибрат, холин фенофибрат, клинофибрат, клофибрат, клофибрид, фенофибрат, гемфиброзил, пемафибрат, ронифибрат, симфибрат, омега-3 жирная кислота (рыбий жир, например, икозапентэтил (Vascepa®) или докозагексаеновая кислота), пириниксиновая кислота, GW409544, AZ 242, LY518674, NS-220, AVE8134, BMS-711939, алеглитазар, мураглитазар или сароглитазар;

агонисты PPAR-альфа/дельта, такие как элафибранор;

агонисты PPAR-альфа-дельта/гамма, такие как ланифибранор;

агонисты PPAR-дельта, такие как селадельпар;

антагонисты рецептора-2, активируемого протеазой, такие как PZ-235;

модуляторы протеинкиназ, такие как CNX-014;

ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK), такие как REDX-10178 (REDX-10325) или KD-025;

ингибиторы семикарбазид-чувствительной аминоксидазы / белка сосудистой адгезии-1 (SSAO/VAP-1), такие как PXS-4728A;

ингибиторы фермента S-нитрозоглутатионредуктазы (GSNOR), такие как SL-891;

ингибиторы переносчика глюкозы и натрия-2 (SGLT2), такие как ипраглифлозин, ремоглифлозин этабонат, эртуглифлозин, дапаглифлозин, тофоглифлозин или сотаглифлозин;

ингибиторы фактора транскрипции SREBP, такие как CAT-2003 или MDV-4463;

ингибиторы стеарил-CoA-десатуразы-1, такие как арамхол;

агонисты бета-рецепторов гормонов щитовидной железы (THR), такие как ресметриом (MGL-3196), MGL-3745 или VK-2809;

антагонисты TLR-2/TLR-4, такие как VB-201 (CI-201);

антагонисты TLR-4, такие как JKB-121;

модуляторы тирозинкиназных рецепторов, такие как CNX-025 или GFE-2137 (видоизмененный нитазоксанид);

модуляторы GPCR, такие как CNX-023;

модуляторы ядерных рецепторов гормонов, такие как Px-102;

ингибиторы ксантиноксидазы / уратного анионообменника 1 (URAT1), такие как RLBN-1001, RLBN-1127; и

ингибиторы зонулина, такие как лоразотида ацетат (INN-202).

[0180] Дополнительные не имеющие ограничительного характера примеры одного или более дополнительных терапевтических агентов включают:

ингибиторы ACE, такие как беназеприл, имидаприл;

антагонисты рецептора аденозина A3, такие как FM-101;

стимуляторы адропина, например, RBT-2;

модуляторы альбумина, такие как SYNT-002;

антагонисты рецепторов альдостерона/минералкортикоидов, такие как MT-3995;

клеточная терапия с использованием аллогенных мезенхимальных клеток костномозгового происхождения, например, ORBCEL-M;

клеточная терапия с использованием стволовых клеток, полученных при выращивании жировой ткани, например, Elixcyte™;

АМФ-активированный стимулятор протеинкиназ / ингибитор пропротеин-конвертазы PC9, такие как O-304;

АМФ-активированные протеинкиназные стимуляторы, такие как DZCY-01, MK-8722, PXL-770;

антагонисты рецептора AT-1 ангиотензина II / хемокина CCR2, такие как DMX-200;

агонисты рецептора AT-2 ангиотензина II, такие как MOR-107, ирбесартан;

антагонисты рецептора ангиотензина II, такие как лозартан;

ингибиторы лиганда ангиотензиногена, такие как ALN-AGT;

антитела к C1, например, BIVV-009 (сутимлимаб);

антитела к CB1, например, GFB-024;

антитела к CX3CR1, например, BI-655088;

антитела к IL-6, например, COR-001;

антитела к VEGF-B, например, CSL-346;

стимуляторы гена APOA1 / ингибиторы бромдомен-содержащего белка 2 / бромдомен-содержащего белка 4, такие как апабеталон;

модуляторы-лиганды костного морфогенетического белка-7, такие как BMP-7;

ингибиторы кальциевых каналов, такие как TBN (сяотунцин);

антагонисты каннабиноидного рецептора CB1, такие как JNJ-2463;

обратные агонисты CB1, например, CRB-4001;

ингибиторы химазы, такие как фулацимстат (BAY-1142524);

ингибиторы циклооксигеназы 1, такие как GLY-230;

ингибиторы циклооксигеназы 2 / эпоксид гидролазы, такие как ЦОГ-2 / растворимая эпоксидгидролаза;

ингибиторы цитохрома P450 11B2, такие как ингибиторы альдостеронсинтазы;

ингибиторы эктонуклеотид-пирофосфатазы-PDE-2, такие как BLD-0409;

антагонисты рецептора эндотелина ET-A / эндотелина ET-B, такие как апроцитентан;

ингибиторы энтеропептидаз, такие как SCO-792;

антагонисты рецептора эритропоэтина, такие как EPO-018B;

агонисты фарнезоидного X-рецептора, например, LMB-763;

антагонист FGF / PDGF / бета-рецептора / ингибиторы p38 MAP-киназы, такие как пирфенидон;

ингибиторы гена GHR/IGF1, такие как атезидорсен натрий;

агонист GPR40 / антагонисты GPR84, такие как PBI-4050;

ингибиторы бета-субъединицы G-белка, такие как галлеон;

модуляторы рецептора 84, связанного с G-белком, такие как PBI-4425;

лиганд гормона роста / агонист рецептора гормона роста, например, Jintropin AQ™;

агонисты рецепторов гормона роста, например, LAT-8881;

агонист рецепторов гуанилатциклазы / стимуляторы гуанилатциклазы, такие как пралицигуат;

стимуляторы гуанилатциклазы, такие как MRL-001, рункацигуат;

модуляторы гемоксигеназы 1, такие как RBT-1;

ингибиторы пролилгидроксилазы HIF, такие как TRGX-154;

сенситизатор к инсулину / модуляторы калликрейна 1, такие как DM-199;

антагонисты интегрин альфа-V / бета-3, такие как VPI-2690B;

ингибиторы-лиганды интерлейкина 33, такие как MEDI-3506;

модулятор Kelch-подобного ECH-ассоциированного белка-1 / стимуляторы ядерного родственного эритроиду 2 фактора 2, такие как SFX-01;

ингибиторы гена LDHA, такие как недосиран;

ингибиторы белка, активирующего 5-липоксигеназу, такие как AZD-5718;

антагонисты рецептора лизофосфатидата-1, такие как BMS-002, EPGN-696;

модулятор внеклеточного матриксного фосфогликопротеина / агонист рецептора фосфатонина, такой как TPX-200;

ингибиторы протеинкиназы MEKK-5, такие как селонсертиб;

ингибиторы мембранной медьсодержащей аминоксидазы, такие как UD-014;

ингибиторы лиганда мидкина, такие как CAB-101;

антагонисты минералокортикоидного рецептора, такие как AZD-9977, эзаксеренон, финеренон, KBP-5074;

ингибитор миозина 2, такой как DesiMab™;

ингибиторы НАДФН-оксидазы 1 / ингибиторы НАДФН оксидазы 4, такие как сетанаксиб;

ингибиторы НАДФН-оксидазы, такие как APX-115;

антагонист рецептора NK1 / агонист опиоидного рецептора каппа / антагонист опиоидного рецептора мю, такой как AV-104;

стимулятор ядерного родственного эритроиду 2 фактора 2 / лиганды-ингибиторы TGF бета, такие как

CU01-1001;

ингибиторы ядерного фактора каппа-B, такие как мефунидон, бардоксолон метил (NSC-713200);

ингибиторы PDE-4, такие как ART-648, PCS-499;

модуляторы бета-рецептора PDGF, такие как BOT-191;

антагонисты рецептора PDGF/VEGF, такие как ANG-3070;

антагонист PR84/GPR40 (FFAR1) / агонист GPR120 (FFAR4) / и частичный активатор активируемых пролифератором пероксисом рецепторов (PPAR), такой как PBI-4547;

стимуляторы гена PRKAA2 / активаторы AMPK, такие как PF-06679142, PF-06685249;

агонисты простаглицлина (PGI₂), например, YS-1402;

активатор протеина C / антагонист гликопротеина Ib (GPIb), такой как AB-002;

модуляторы гомолога белка NOV, такие как BLR-200;

ингибиторы протеин-тирозинфосфатазы-1B, такие как MSI-1436;

ингибиторы модулятора реактивных форм кислорода, такие как SUL-121;

ингибиторы ренина, такие как имарикрена гидрохлорид;

ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2, такие как ANG-4201, RXC-007;

ингибиторы натрий-глюкозного транспортера-2, такие как канаглифлозин, дапаглифлозин пропандиол, эмпаглифлозин;

антагонист рецептора A₂ тромбоксана / ингибиторы синтеза тромбоксана, такие как SER-150;

ингибиторы тканевых трансклутаминаз, такие как ZED-1227;

ингибиторы TRP-катионных каналов C₅, такие как GFB-887;

ингибиторы TRP-катионных каналов C₆, такие как ALGX-2224;

ингибиторы молекул клеточной адгезии, такие как гликозидные антагонисты бактериального адгезина;

ингибиторы уратного анионообменника 1 (URAT1)/SLC22A12, такие как веринурад (RDEA3170);

агонисты рецепторов VIP 1/VIP 2, такие как LBT-3627; и

ингибиторы ксантинооксидазы, такие как TMX-049, TMX-049DN.

[0181] В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из A-4250, AC-3174, ацетилсалициловой кислоты, АК-20, алипогена типаровоека, AMX-342, AN-3015, арамхола, ARI-3037MO, ASP-8232, AZD-2693, бертилимуаба, безводного бетанна, BI-1467335, BMS-986036, BMS-986171, BMT-053011, BOT-191, BTT-1023, CAT-2003, ценикривирока, CBW-511, CER-209, CF-102, CGS21680, CNX-014, CNX-023, CNX-024, CNX-025, кобипростона, колесевелама, дапаглифлозина,

DCR-LIV1, дейтерированного R-энантиомера пиоглитазона, 2,4-динитрофенола, DRX-065, DS-102, DUR-928, EDP-305, элафибранора (GFT-505), эмрикасана, эналаприла, эртуглифлозина, эвоглиптина, F-351, флуастерона (ST-002), FT-4101, GKT-831, GN-5120, GRI-0621, GR-MD-02, GS-300, GS-4997, GS-9674, HTD-1801, HST-202, HST-201, гидрохлортиазида, икосабутата (PRC-4016), сложного эфира икосапентэтила, IMM-124-E, INT-767, INV-240, IONIS-DGAT2Rx, ипраглифлозина, ирбесарта, пропагермания, IVA-337, JKB-121, KB-GE-001, KBP-042, KD-025, M790, M780, M450, метформина, силденафила, LC-280126, линаглиптина, лираглутида, LJN-452 (тропифексора), LM-011, LM-002 (CVI-LM-002), LMB-763, LYN-100, MBX-8025, MDV-4463, меркаптамина, MGL-3196, MGL-3745, MP-301, MSDC-0602K, намацизумаба, NC-101, NDI-010976, ND-L02-s0201 (BMS-986263), NGM-282, NGM-313, NGM-386, NGM-395, NP-160, норурсодезоксихолевой кислоты, NVP-022, O-304, обетихолевой кислоты (OCA), 25HC3S, олесоксима, PAT-505, PAT-048, PBI-4547, пегилодекакина, пиоглитазона, пирфенидона, PRI-724, PX20606, Px-102, PX-L603, PX-L493, PXS-4728A, PZ-235, RDX-009, ремоглифлозина этабоната, RG-125 (AZD4076), RPI-500, сароглитазара, семаглутида, симтузумаба, солитромицина, сотаглифлозина, статинов (аторвастатина, флувастатина, пивастатина, правастатина, розувастатина, симвастатина), симбиотика, TCM-606F, TEV-45478, TQA-3526, типелукаста (MN-001), TLY-012, TRX-318, TVB-2640, UD-009, урсодеооксиhoлевой кислоты, VBY-376, VBY-825, VK-2809, висмодегиба, гидрата воликсибата калия этанолата (SHP-626), VVP-100X, WAV-301, WNT-974, XR-117, ZGN-839, ZG-5216, ZSYM-008 и ZYSM-007.

[0182] В некоторых вариантах осуществления способы и фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество ингибитора регулирующей сигнал апоптоза киназы 1 (ASK1) и терапевтически эффективного количества антагониста LPAR1, причем антагонист LPAR1 представляет собой соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0183] В некоторых вариантах осуществления способов и фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, ингибитор ASK1 представляет собой GS-4997 (селонсертиб, SEL).

[0184] Ингибиторы ASK1 можно синтезировать и характеризовать с применением способов, известных специалистам в данной области, таких как описанные в патентных публикациях №№ U.S. 2007/0276050, U.S. 2011/0009410 и U.S. 2013/0197037.

[0185] В некоторых вариантах осуществления способы и фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC) и терапевтически эффективного количества антагониста LPAR1, причем антагонист LPAR1 представляет собой соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IId), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0186] В некоторых вариантах осуществления способов и фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, ингибитор ACC представляет собой GS-0976 (фирсоколат, FIR).

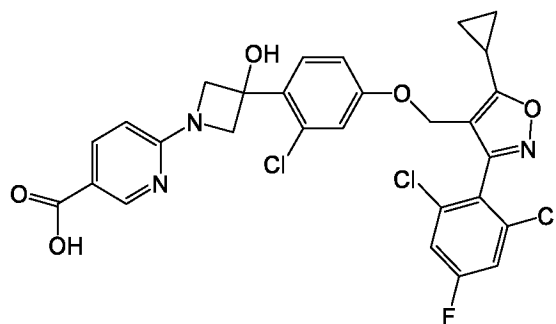
[0187] Ингибиторы ACC можно синтезировать и характеризовать способами, известными специалистам в данной области, такими как описанные в патенте США № 9,453,026 и патенте США № 10,183,951.

[0188] В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, предложенные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество агониста PPAR (например, агониста PPAR-альфа, агониста PPAR-альфа/дельта, агониста PPAR-альфа/дельта/гамма, агониста PPAR-дельта) или рыбьего жира, терапевтически эффективное количество ингибитора ацетил-КоА карбоксилазы (АСС), такого как GS-0976 (фирсоколат, FIR), и терапевтически эффективного количества антагониста LPAR1, причем антагонист LPAR1 представляет собой соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIk), (Ili), (IIm), (IIk), (III), (IIm), (IIn), (III), (IIm), (IB) или (IIo), предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления агонист PPAR представляет собой агонист PPAR-альфа. В некоторых вариантах осуществления агонист PPAR-альфа выбран из клофибрата алюминия, безафибрата, ципрофибрата, холин фенофибрата, клинофибрата, клофибрата, клофибрида, фенофибрата, гемфиброзила, пемафибрата, ронифибрата, симфибрата, пириниксиновой кислоты, GW409544, AZ 242, LY518674, NS-220, AVE8134, BMS-711939, алеглитазара, мураглитазара и сароглитазара. В некоторых вариантах осуществления агонист PPAR (например, агонист PPAR-альфа) представляет собой фибрат. В некоторых вариантах осуществления агонист PPAR (например, агонист PPAR-альфа) представляет собой фенофибрат. В некоторых вариантах осуществления агонист PPAR представляет собой агонист PPAR-альфа/дельта (например, элафибранор). В некоторых вариантах осуществления агонист PPAR представляет собой агонист PPAR-альфа/дельта/гамма (например, ланифибранор). В некоторых вариантах осуществления агонист PPAR представляет собой агонист PPAR-дельта (например, селадельпар). В некоторых вариантах осуществления рыбий жир представляет собой омега-3 жирную кислоту или докозагексаеновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления рыбий жир представляет собой икозапентэтил (например, Vascepa®).

[0189] В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, предложенные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) и терапевтически эффективного количества антагониста LPAR1, причем антагонист LPAR1 представляет собой соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIf), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj), (IIk), (III), (IIm), (IIn) или (IIo), предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0190] В некоторых вариантах осуществления способов и фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, агонист FXR представляет собой GS-9674 (цилофексор, CIO).

[0191] В некоторых вариантах осуществления способов и фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, агонист FXR представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0192] В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, предложенные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество агониста рецептора GLP-1 и терапевтически эффективного количества антагониста LPAR1, причем антагонист LPAR1 представляет собой соединение формулы (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId), (IIe), (IIe), (IIe), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo), предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 представляет собой лираглутид или семаглутид. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 представляет собой семаглутид.

[0193] В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, предложенные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество антагониста TGF β и терапевтически эффективное количество антагониста LPAR1, где антагонист LPAR1 представляет собой соединение формулы (I), (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIe), (IIe), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm), (IIIn) или (IIo), предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β представляет собой TGF β -специфическое антитело. TGF β -специфические антитела могут быть получены и охарактеризованы с применением способов, известных специалистам в данной области, таких как описанные в международной публикации заявки PCT № WO 2018/129329 и в патенте США № 9,518,112. В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β связывается с пептидом, ассоциированным с латентностью TGF β (LAP), например, TGF β 1-LAP. TGF β 1-LAP-специфические антитела могут быть получены и охарактеризованы с применением способов, известных специалистам в данной области, таких как описанные в патенте США № 8,198,412 или патенте США № 10,017,567. В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β связывается с TGF β (например, TGF β 1) контекстно-независимым способом (например, независимо от представления TGF β в конкретной ткани или органе). В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β связывается с TGF β (например, TGF β 1) контекстно-зависимым образом. В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β блокирует активацию латентного TGF β (например, латентного TGF β 1), который локализован во внеклеточном матриксе, например, в соединительной ткани печени. В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β блокирует активацию латентного TGF β (например, латентного TGF β 1), который локализован в тимусе, лимфатическом узле или микросреде опухоли (например, у пациента с раком печени). В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β блокирует активацию латентного TGF β (например, латентного TGF β 1) с помощью белка, связывающегося с латентным TGF β (LTBP). В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β блокирует активацию латентного TGF β (например, латентного TGF β 1) с помощью белка с преобладанием повторов гликопротеина-A (GARP), как описано, например, в патенте США № 10,000,572. В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β представляет собой ARGX-115. В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β представляет собой антитело к ассоциированному с латентностью белку (LAP), которое специфически связывается с комплексом LAP-TGF β . В некоторых вариантах осуществления антитело к LAP специфически связывается с комплексами LAP-TGF β во внеклеточном матриксе (ECM), например, в соединительной ткани печени. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAP специфически связывается с комплексами LAP-TGF β на поверхностях определенных типов иммуносупрессивных клеток, таких как регуляторные Т-клетки (Treg), макрофаги, ассоциированные с опухолью, или клетки-супрессоры миелоидного происхождения, например, в микроокружении опухоли. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAP представляет собой антитело TLS-01. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAP специфически связывается с комплексами LAP-TGF β в любом

контексте. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAP представляет собой антитело TLS-02. В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β включает TGF β -рецептор. В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β представляет собой слитный белок TGF β -рецептор-Fc. В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF β представляет собой антитело, содержащее TGF β -рецептор. Антагонисты TGF β , содержащие TGF β -рецептор, которые могут использоваться в композициях и способах, предложенных в настоящем документе, описаны, например, в международных публикациях PCT №№ WO 2019/113123 A1 и WO 2019/113464 A1.

[0194] В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, предложенные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество антагониста LPAR1 и дополнительного терапевтического агента, выбранного из ингибитора ACE, антагониста рецептора аденозина A3, стимулятора адропина, модулятора альбумина, антагониста альдостерона, стимулятора АМФ-активируемой протеинкиназы, агониста рецептора ангиотензина II AT-2, антагониста рецептора ангиотензина II, лиганда-ингибитора ангиотензиногена, стимулятора гена APOA1, модулятора аполипопротеина L1, лиганда-модулятора костного морфогенетического белка-7, ингибитора бромдомен-содержащего белка 2, ингибитора бромдомен-содержащего белка 4, ингибиторов кальциевых каналов, антагонистов каннабиноидного рецептора CB1, обратных агонистов CB1, антагонистов хемокина CCR2, ингибитора химазы, ингибитора подкомпонента C1s системы комплемента, антагониста хемокина CX3CR1, ингибитора циклооксигеназы 1, ингибитора циклооксигеназы 2, ингибитора цитохрома P450 11B2, ингибитора эктонуклеотид-пирофосфатазы-PDE-2, антагониста рецептора эндотелина ET-A, антагонисты рецептора эндотелина ET-B, ингибитора энтеропептидазы, ингибитора эпоксидгидролазы, антагониста рецептора эритропоэтина, агониста фарнезоидного X-рецептора, антагонистов рецептора FGF, агониста рецептора 1 свободных жирных кислот 1, ингибитора гена GHR, антагониста гликопротеина Ib (GPIb), агониста GPR40, антагониста GPR84, ингибитора бета-субъединицы G-белка, агониста сопряженного с G-белком рецептора 120, модулятора сопряженного с G-белком рецептора 84, лиганда гормона роста, агониста рецептора гормона роста, агониста рецепторов гуанилатциклазы, стимулятора гуанилатциклазы, модулятора гемоксигеназы 1, ингибитора пролилгидролазы HIF, ингибиторов гена IGF1, модулятора большой субъединицы p51 IgG-рецептора FcRn, антагониста рецептора IL-6, антагонистов интегрин альфа-V/ бета-3, ингибиторов-лигандов интерлейкина 33, модуляторов Kelch-подобного ECH ассоциированного белка 1, ингибитора гена LDHA, ингибиторов белка, активирующего 5-липоксигеназу, антагонистов рецептора лизофосфатидата-1, модулятора внеклеточного матричного фосфогликопротеина, ингибитора мембранной медьсодержащей аминоксидазы, ингибитора лиганда мидкина, антагониста минералокортикоидного рецептора, ингибиторов миозина 2, ингибитора НАДФН оксидазы 1, ингибитора НАДФН оксидазы 4, ингибитора НАДФН оксидазы, антагониста рецептора NK1, стимулятора ядерного родственного эритроиду 2 фактора 2, ингибитора ядерного фактора каппа B, агониста опиоидного рецептора каппа, агониста опиоидного рецептора мю, ингибитора киназы p38 MAP, ингибитора PDE4, антагониста рецептора PDGF, модулятора бета-рецептора PDGF, агониста рецептора фосфатонина, стимулятора гена PRKAA2, ингибитора пропротеин-конвертазы PC9, агониста простаглицлина (PGI2), активатора протеина C, модулятора гомолога белка NOV, ингибитора протеин-тирозинфосфатазы-1B, ингибитора модулятора реактивных форм кислорода, ингибитора ренина, ингибитора Rho-ассоциированной протеинкиназы 2, ингибитора SLC22A12, ингибитора натрий-глюкозного транспортера-2, ингибитора семейства переносчиков растворов, ингибитора-лиганда TGF-бета, антагониста рецептора TGF бета, антагониста рецептора A2 тромбоксана, ингибитора синтеза

тромбоксана, ингибитора тканевой транскламиназы, ингибитора TRP-катионных каналов C5, ингибитора TRP-катионных каналов C6, ингибитора триптофаназы, ингибитора неуказанной молекулы клеточной адгезии, ингибитора уратного анионообменника 1, антагониста рецептора вазопрессина V1a, антагониста рецептора VEGF, агониста рецептора VIP 1, агониста рецептора VIP 2 и ингибитора ксантиноксидазы.

[0195] В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, предложенные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество антагониста LPAR1 и дополнительного терапевтического агента, выбранного из ингибитора VEGFR, ингибитора FGFR, ингибитора PDGFR, агониста аутаксина, агониста GPR84, ингибитора PASK, агониста CFTR, ингибитора JAK1, ингибитора ADAMTS5, ингибитора TOL2/3, ингибитора CTGF, растворимого PTX2, антитела к галектину-3, антагониста интегрин- α_V - β_6/α_V - β_1 , ингибитора JNK1, антагониста минералокортикоидного рецептора, активатора Nrf2, ингибитора химазы, ингибитора PDE, ингибитора NOX1/4, антагониста рецептора лейкотриена/тромбоксана, ингибитора SLC22A12, ингибитора sGC и ингибитора ксантиноксидазы.

[0196] В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, предложенные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество антагониста LPAR1 и дополнительного терапевтического агента, выбранного из нинтеданиба, пирфенидона, памревлумаба, PRM-151, GB-0139, PLN-74809, CC-90001, финеренона, BAY1142524, PCS-499, сетанаксиба, SER150, RDEA3170, пралицигуата, TMX-049, GLPG1690, GLPG1205, GLPG1972, GLPG4059, GLPG2737, GLPG3970 и филготиниба.

[0197] В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, предложенные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество антагониста LPAR1 и дополнительного терапевтического агента, выбранного из A-717, ACF-TEI, аланилглутамина, ALLN-346, антитела к SCF248, моноклонального антитела к TAGE, антитела к TGF-бета, AST-120, BAY-2327949, BI-685509, DP-001, DZ-4001, GDT-01, LNP-1892, MEDI-8367, терапии нацеливающимся на микроPHK антисмысловым олигонуклеотидом, MK-2060, MPC-300-IV, NAV-003, Neo-Kidney Augment™ (NKA), NP-135, NP-160, NP-251, NRF-803, PBI-4610, PHN-033, R-HSC-010, сальвианоловой кислоты, SGF-3, SPD-01, варианта Sugaheal, SZ-005, TCF-12, UMC119-06, VAR-400, веверимера, VS-105 и XRx-221.

ПРИМЕРЫ

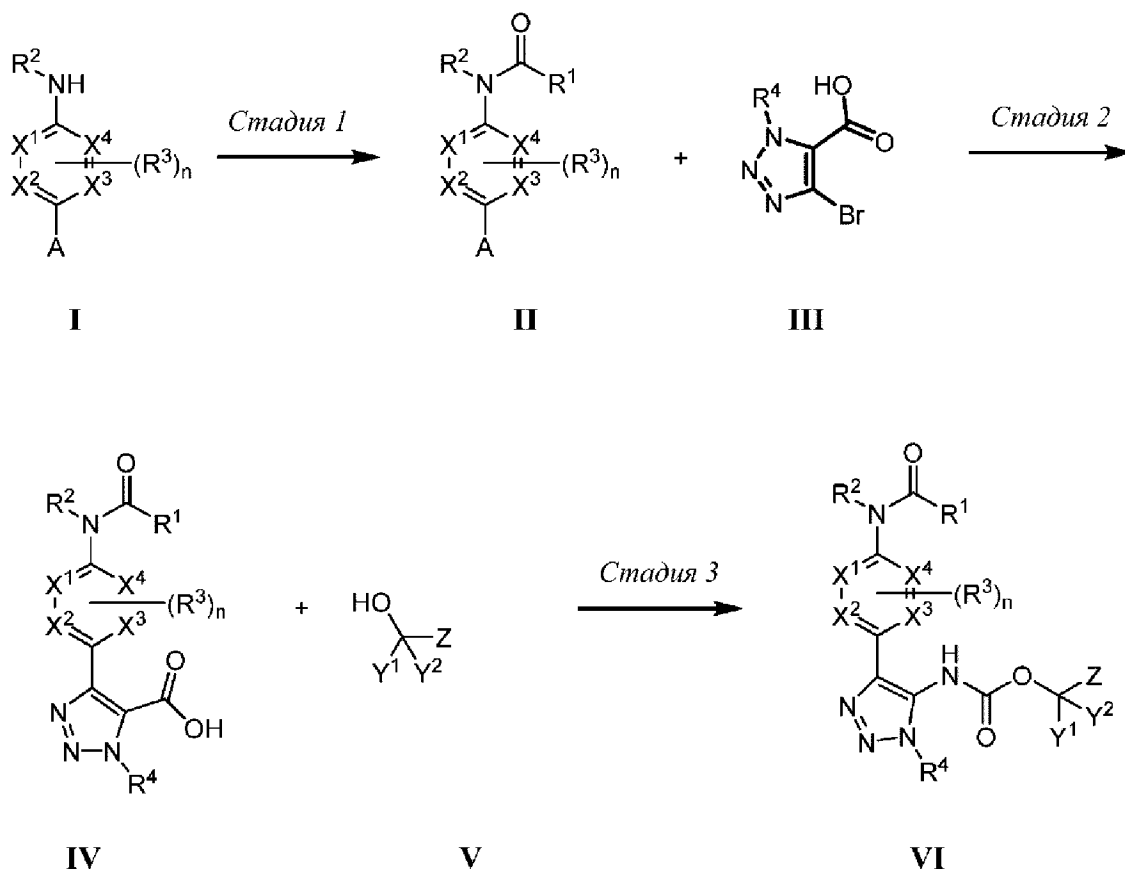
[0198] Следующие примеры включены для демонстрации конкретных вариантов осуществления описания. Специалистам в данной области должно быть понятно, что методики, описанные в приведенных ниже примерах, представляют собой способы, эффективные при реализации на практике описания, и, таким образом, могут считаться конкретными примерами способов практической реализации. Однако специалистам в данной области в свете настоящего изобретения следует понимать, что эти примеры являются иллюстративными и не исчерпывающими. В конкретные описанные варианты осуществления может быть внесен ряд изменений, и они все же дают возможность получать похожий или аналогичный результат без отклонения от сущности и объема описания.

[0199] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в соответствии с процедурами, приведенными на следующих схемах и примерах с применением соответствующих материалов и дополнительно проиллюстрированных приведенными ниже конкретными примерами. Более того,

используя процедуры, описанные в настоящем документе, в сочетании с обычными знаниями специалиста в данной области можно легко получить дополнительные соединения по настоящему изобретению, заявленные в настоящем документе. Примеры дополнительно иллюстрируют детали получения соединений по настоящему изобретению. Специалистам в данной области хорошо известно, что для получения этих соединений могут применяться известные вариации условий и процессов приведенных ниже процедур получения. Для синтеза соединений, которые представляют собой варианты осуществления, представленные в настоящем описании, подбор структуры соединения, которое предстоит синтезировать, будет задавать особенности каждой замещающей группы. В некоторых случаях особенности конечного продукта могут сделать очевидными особенности необходимых исходных материалов путем процесса подбора, учитывая примеры, приведенные в настоящем документе. Соединения могут быть выделены в форме их фармацевтически приемлемых солей, таких как описанные выше. Как правило, соединения, описанные в настоящем документе, являются стабильными и выделяются при комнатной температуре и давлении.

[0200] Пример получения соединений, описанных в настоящем документе, показан ниже. Если не указано иное, переменные факторы имеют тот же смысл, как описано выше. Представленные ниже примеры предназначены для иллюстрации конкретных вариантов осуществления изобретения. Приемлемые исходные материалы, конструктивные блоки и реагенты, используемые в синтезе, как описано ниже, доступны в продаже, например, от компаний AbovChem, Acros Organics, Astatech, Combi Blocks, Oakwood Chemical или Sigma-Aldrich, или могут быть в обычном порядке получены способами, описанными в литературе, например, в «March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure», 5th Edition; John Wiley & Sons или T. Eicher, S. Hauptmann «The Chemistry of Heterocycles; Structures, Reactions, Synthesis and Application», 2nd edition, Wiley-VCH 2003; Fieser et al. «Fieser's Reagents for organic Synthesis» John Wiley & Sons 2000.

Схема А



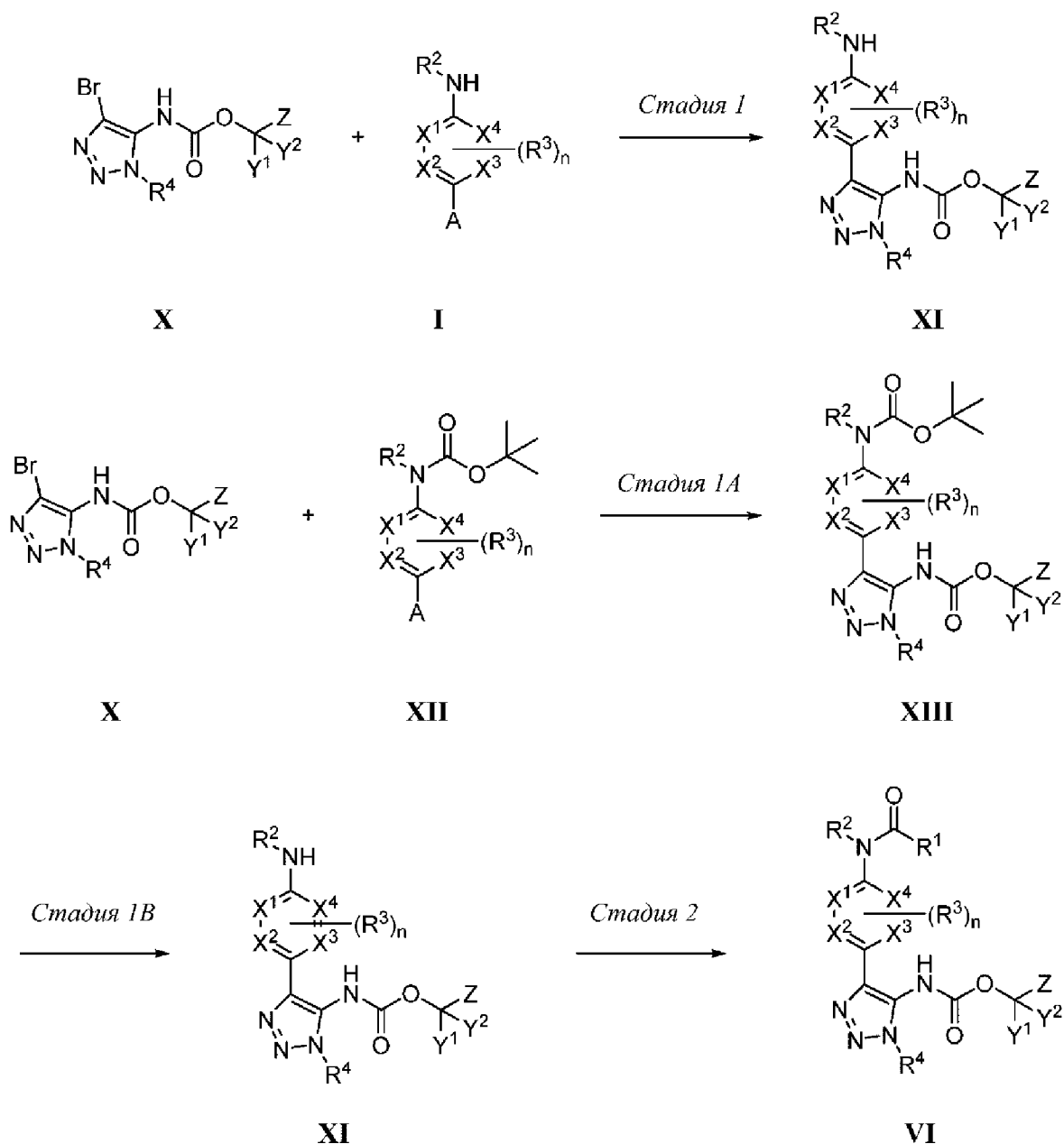
[0201] В *схеме А* предложен общий синтез триазолкарбамат арил- и гетероарилкарбоксамидов (**VI**). В схемах, описанных в настоящем документе, «А» может представлять собой галоген, такой как Cl, Br или I. Арил- или гетероарилгалогенид (**I**) можно легко получить путем электрофильного ароматического галогенирования соответствующего арил- или гетероариламина. На первой стадии описано ацилирование арил- и гетероариламинов (**I**). Амин (**I**) можно обработать хлорангидридом или карбоновой кислотой при стандартных условиях связывания с пептидом, таких как применение 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимидом (EDC) с получением соответствующих амидов (**II**). Альтернативно амин (**I**) также можно обработать хлорформиаом с получением соответствующего карбамата (**II**). Кроме того, амин (**I**) можно сначала обработать фосгеном для получения промежуточного изоцианата, который затем может быть захвачен амином с получением соответствующего карбамида (**II**).

[0202] На второй стадии описан общий синтез арильных или гетероарильных триазолкарбоновых кислот (**IV**) посредством реакции кросс-сочетания. Сначала арил- или гетероарилгалогенид (**II**) может быть преобразован в соответствующий бороновый сложный эфир, такой как пинаколборонат, посредством реакции боририрования Мияуры, а затем подвергнут воздействию условий реакции Сузуки с бромтриазолкарбоновой кислотой (**III**) с получением желаемой арил- или гетероарилтриазолкарбоновой кислоты (**IV**). Альтернативно сначала бромтриазолкарбоновую кислоту (**III**) можно превратить в цинк-органические соединения посредством литий-галогенного обмена и захвата с помощью хлорида цинка. Затем

реакция кросс-сочетания Негиши с арил- или гетероарилгалогенидом (II) позволяет получить желаемую арил- или гетероарилтриазолкарбоновую кислоту (IV).

[0203] На третьей стадии описан общий синтез триазолкарбаматных арил- и гетероарилкарбоксамидов (VI). Арил- или гетероарилтриазолкарбоновую кислоту (IV) подвергают реакции перегруппировки Курция с дифенилфосфорилазидом (DPPA) или альтернативно с раствором 1-пропанфосфонового ангидрида (ТЗР) и азидотриметилсианом. Затем промежуточный изоцианат захватывают спиртом (V) с получением желаемого арил- или гетероарилтриазолкарбамата (VI).

Схема В



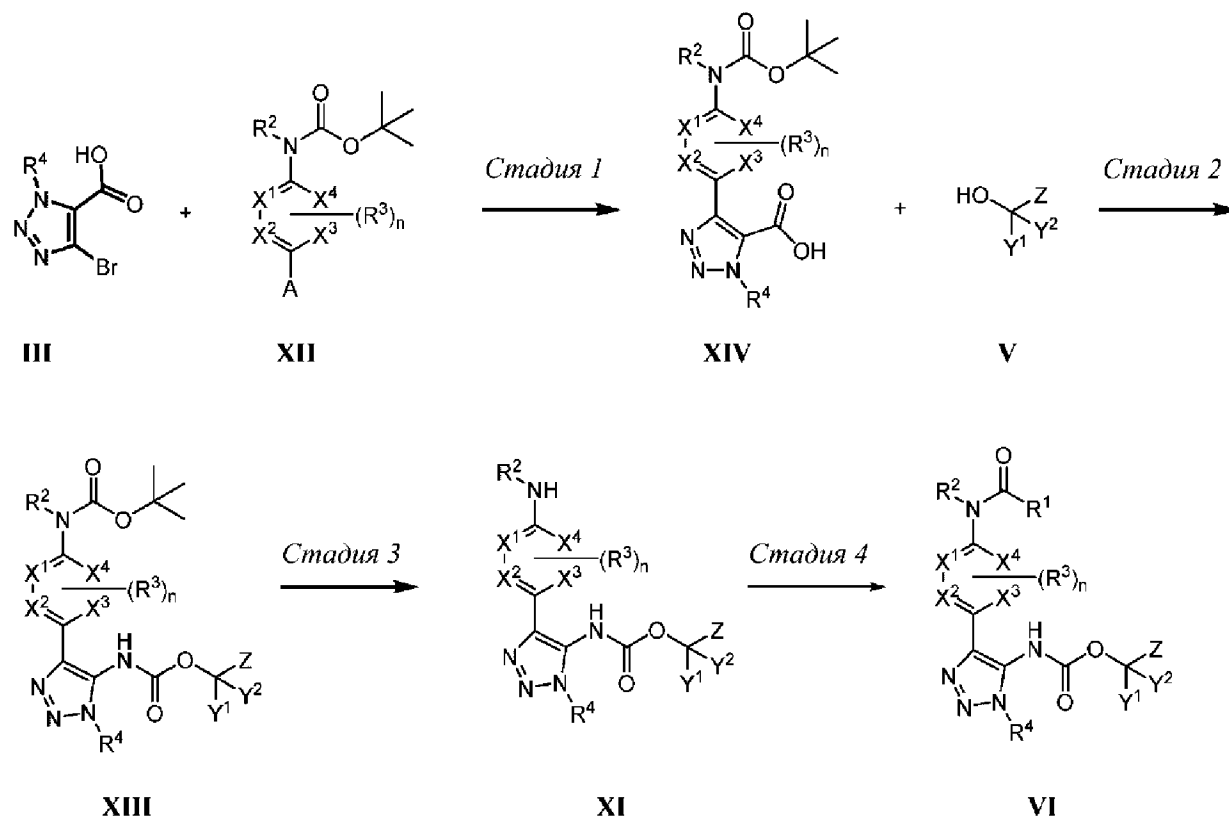
[0204] На схеме В представлен альтернативный синтез триазолкарбаматных арил- и гетероарилкарбоксамидов (VI). На второй стадии описан общий синтез амино-арильных или гетероарильных триазолкарбаматов (IV) посредством реакции кросс-сочетания. Сначала бромтриазолкарбамат (X) можно превратить в цинк-органические соединения посредством литий-галогенного обмена и захвата с помощью

хлорида цинка. Затем реакция кросс-сочетания Негиши с арил- или гетероарилгалогенидом (I) позволяет получить желаемый аминокрил- или гетероарилтриазолкарбамат (IV). Альтернативно сначала арил- или гетероарилгалогенид (I) может быть преобразован в соответствующий бороновый сложный эфир, такой как пинаколборонат, посредством реакции борилирования Мияуры, а затем подвергнут воздействию условий реакции Сузуки с бромтриазолкарбаматом (X) с получением желаемого аминокрил- или гетероарилтриазолкарбамата (XI).

[0205] На стадии 1A-B описан альтернативный синтез аминокрил- или гетероарилтриазолкарбамата (XI). Трет-бутилкарбамат (XII) можно легко получить путем обработки соответствующих арил- или гетероариламинов ди-трет-бутилдикарбонатом. Сначала арил- или гетероарилгалогенид (XII) может быть преобразован в соответствующий бороновый сложный эфир, такой как пинаколборонат, посредством реакции борилирования Мияуры, а затем подвергнут воздействию условий реакции Сузуки с бромтриазолкарбаматом (X) с получением желаемого арил- или гетероарилтриазолкарбамата (XIII). Альтернативно сначала бромтриазолкарбамат (X) можно превратить в цинк-органические соединения посредством литий-галогенного обмена и захвата с помощью хлорида цинка. Затем реакция кросс-сочетания Негиши с арил- или гетероарилгалогенидом (XII) позволяет получить желаемый арил- или гетероарилтриазолкарбамат (XIII). Затем трет-бутил арил- или гетероарилтриазолкарбамат (XIII) можно обработать кислотами, такими как хлороводород (HCl), с получением аминокрил- или -гетероарилтриазолкарбамата (XI) в виде гидрохлоридной соли.

[0206] На второй стадии описан общий синтез триазолкарбаматных арил- и гетероарилкарбоксамидов (VI). Аминокрил- или -гетероарилтриазолкарбамат (XI) можно обработать хлорангидридом или карбоновой кислотой в стандартных условиях связывания с пептидом, таких как использование 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) с получением соответствующих амидов (VI). Альтернативно амин (XI) также можно обработать хлорформиатом с получением соответствующего карбамата (VI). Кроме того, амин (XI) можно сначала обработать фосгеном для получения промежуточного изоцианата, который затем может быть захвачен амином с получением соответствующего карбамида (VI).

Схема С



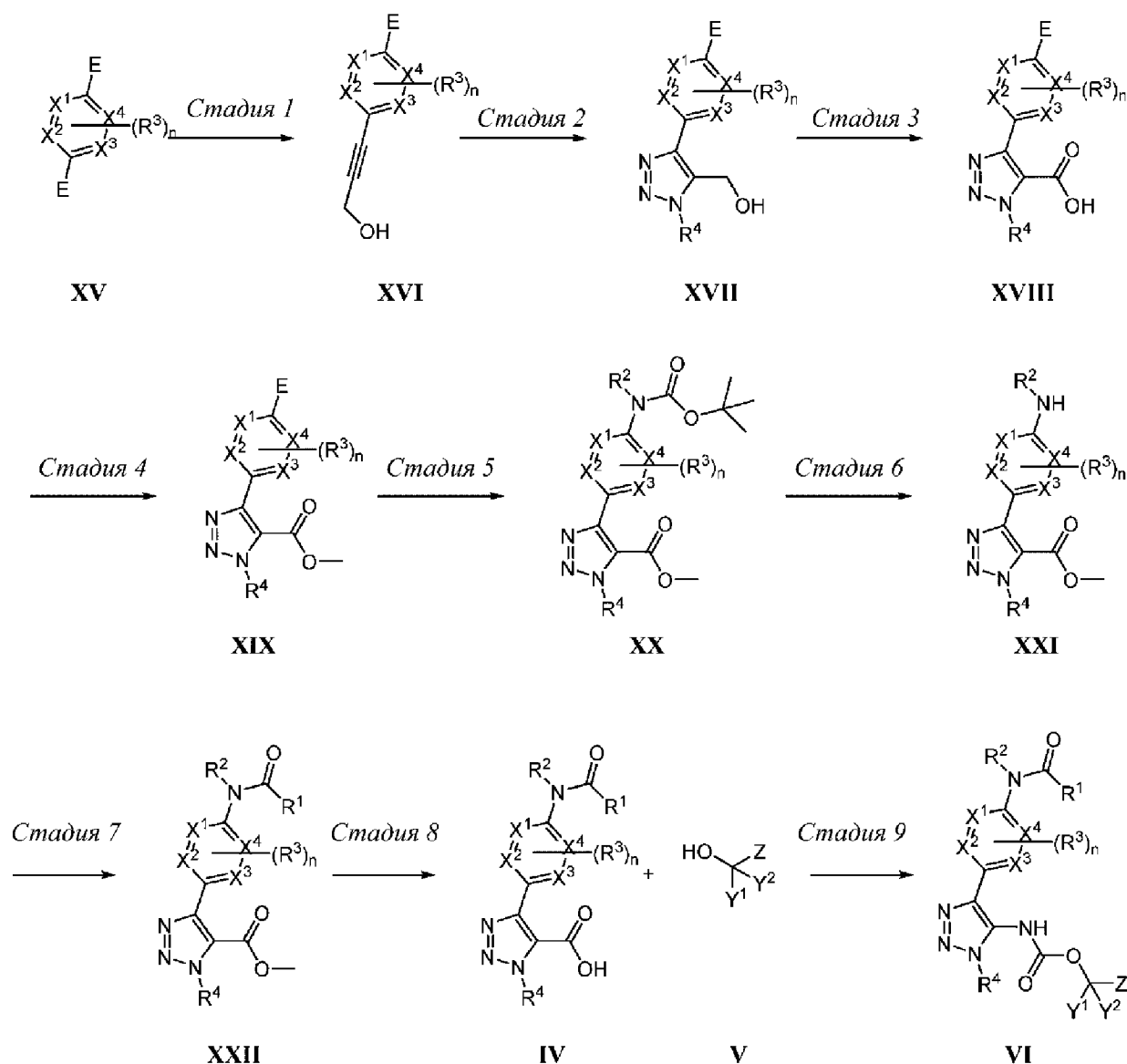
[0207] На *схеме С* показан общий альтернативный синтез арил- или гетероарилтриазолкарбаматов (VI). На первой стадии описан общий синтез арильных или гетероарильных триазолкарбоновых кислот (XIV) посредством реакции кросс-сочетания. Сначала арил- или гетероарилгалогенид (XII) может быть преобразован в соответствующий бороновый сложный эфир, такой как пинаколборонат, посредством реакции борилирования Мияуры, а затем подвергнут воздействию условий реакции Сузуки с бромтриазолкарбоновой кислотой (III) с получением желаемой арил- или гетероарилтриазолкарбоновой кислоты (XIV). Альтернативно сначала бромтриазолкарбоновую кислоту (III) можно превратить в цинк-органические соединения посредством литий-галогенного обмена и захвата с помощью хлорида цинка. Затем реакция кросс-сочетания Негиси с арил- или гетероарилгалогенидом (XII) позволяет получить желаемую арил- или гетероарилтриазолкарбоновую кислоту (XIV).

[0208] На второй стадии описан общий синтез карбамат-содержащих арил- или гетероарилтриазолов (XIII). Арил- или гетероарилтриазолкарбоновую кислоту (XIV) подвергают реакции перегруппировки Курция с дифенилфосфилазидом (DPPA) или альтернативно с раствором 1-пропанфосфонового ангидрида (ТЗР) и азидотриметилсиланом. Затем промежуточный изоцианат захватывают спиртом (V) с получением желаемого арил- или гетероарилтриазолкарбамата (XIII). На третьей стадии описан общий синтез аминоарил- или гетероарилтриазолкарбамата (XI). Трет-бутил арил- или гетероарилтриазолкарбамат (XIII) можно обработать кислотами, такими как хлороводород (HCl), с получением аминоарил- или гетероарилтриазолкарбамата (XI) в виде гидрохлоридной соли.

[0209] На четвертой стадии описан общий синтез триазолкарбаматных арил- и гетероарилкарбоксамидов (VI). Аминоарил- или -гетероарилтриазолкарбамат (XI) можно обработать

хлорангидридом или карбоновой кислотой в стандартных условиях связывания с пептидом, таких как использование 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (EDC) с получением соответствующих амидов (VI). Альтернативно амин (XI) также можно обработать хлорформиатом с получением соответствующего карбамата (VI). В случае применения фенилхлорформиата полученный фенилкарбамат (VI) можно обработать амином для получения соответствующего карбамида (VI). Кроме того, амин (XI) можно сначала обработать фосгеном для получения промежуточного изоцианата, который затем может быть захвачен амином с получением соответствующего карбамида (VI).

Схема D



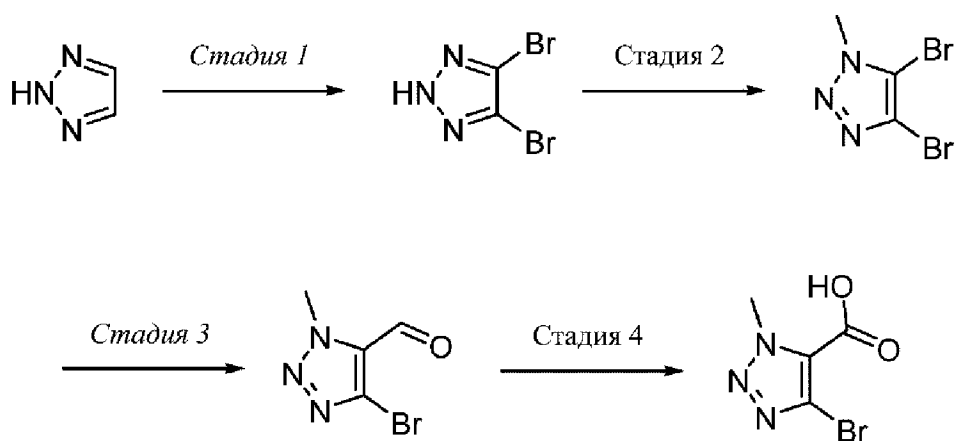
[0210] На *схеме D* описан альтернативный синтез триазолкарбаматных арил- и гетероарилкарбоксамидов (VI). Е может представлять собой галоген, такой как -Br или -I. На первой стадии арил- или гетероарилдигалогенид (XV) подвергают реакции сочетания Сонагаширы с пропаргиловым спиртом для получения арил- или гетероарилалкина (XVI). Затем на второй стадии алкин подвергают термическому или каталитическому циклоприсоединению с азидом с получением соответствующих гидроксиметилтриазолов (XVII). Наконец, на третьей стадии окисление первичного спирта с использованием

тетраметилпиперидинилокси (TEMPO) и хлорита натрия позволяет получить триазолкарбоновую кислоту (XVIII).

[0211] На четвертой стадии триазолкарбоновую кислоту (XVIII) защищают сложным метиловым эфиром (XIX), например, посредством обработки тионилхлоридом. На пятой стадии далее арил- или гетероарилгалогенид (XIX) подвергают аминированию Бухвальда с трет-бутилкарбаматом с получением Вос-защищенного амина (XX).

[0212] На шестой стадии воздействие на Вос-защищенный амин (XX) соляной кислотой позволяет получить гидрохлоридную соль (XXI), которую на седьмой стадии можно ввести в реакцию с хлорангидридом или карбоновой кислотой в стандартных условиях связывания с пептидом, таких как применение 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) с получением соответствующих амидов (XXII). Альтернативно амин (XXI) также можно обработать хлорформиадом с получением соответствующего карбамата (XXII). Кроме того, амин (XXI) можно сначала обработать фосгеном для получения промежуточного изоцианата, который затем может быть захвачен амином с получением соответствующего карбамида (XXII). На восьмой стадии сложный эфир триазола (XXII) можно гидролизовать посредством обработки основанием, таким как гидроксид натрия, с получением триазолкарбоновой кислоты (IV). Наконец, на девятой стадии описана перегруппировка Курция для триазолкарбоновых кислот (IV) посредством обработки дифенилфосфилазидом (DPPA) или альтернативно раствором 1-пропанфосфонового ангидрида (ТЗР) и азидотриметилсиланом. Затем промежуточный изоцианат захватывают спиртом (V) с получением желаемого арил- или гетероарилтриазолкарбамата (VI).

Пример 1. Получение 4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1)



Промежуточное соединение 1

Стадия 1. 4,5-Дибром-2H-1,2,3-триазол

[0213] Бром (2,8 моль) добавляли к раствору 2H-1,2,3-триазола (1,4 моль) в воде (600 мл) при 40 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 40 °C. После охлаждения до комнатной температуры

осадок собирали посредством фильтрации. Твердое вещество промывали водой (2 x 300 мл) и сушили в условиях вакуума с получением 4,5-дибром-2Н-1,2,3-триазола.

Стадия 2. 4,5-Дибром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол

[0214] К смеси 4,5-дибром-2Н-1,2,3-триазола (704 ммоль) и K_2CO_3 (1,4 моль) в ТГФ (1000 мл) добавляли йодметан (1,0 моль). Смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2 x 500 мл), фильтрат концентрировали при 40 °С с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением 4,5-дибром-1-метил-1Н-1,2,3-триазола.

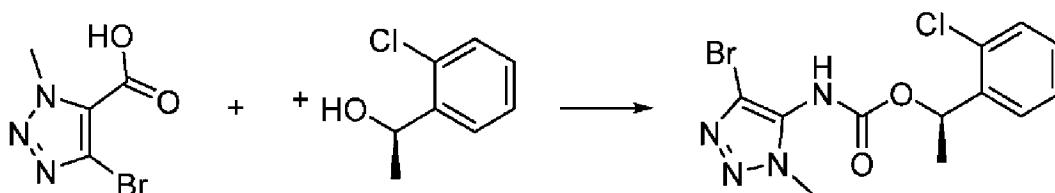
Стадия 3. 4-Бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбальдегид

[0215] К раствору 4,5-дибром-1-метил-1Н-1,2,3-триазола (168,0 ммоль) в ТГФ (600 мл) добавляли изопропилмагния хлорид (252,0 ммоль) при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 15 мин и добавляли DMF (840 ммоль). Через 1 час смесь обрабатывали 250 мл насыщенного хлорида аммония и экстрагировали DCM (2 x 350 мл). Объединенные органические слои промывали 250 мл солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбальдегида.

Стадия 4. 4-Бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

[0216] Оксон (651 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбальдегида (536 ммоль) в DMF (800 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли H_2O (1000 мл), доводили до pH 3 с помощью 1 н. HCl, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 800 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным Na_2CO_3 (2 x 500 мл), водную фазу доводили до pH 3 с помощью 1 н. HCl. Осадок отделяли посредством фильтрации и сушили при пониженном давлении с получением 4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1).

Пример 2. Получение (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2А)

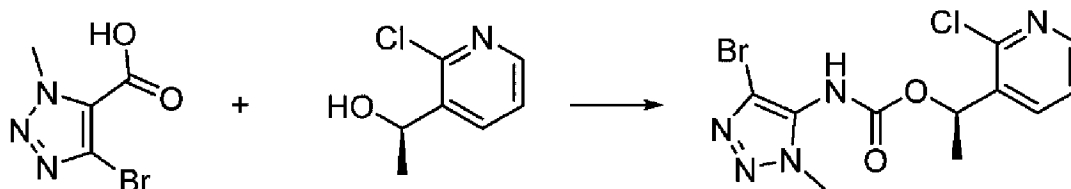


Промежуточное соединение 2А

[0217] К суспензии 4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (24,3 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли DPPA (24,5 ммоль), триэтиламин (24,5 ммоль) и (R)-1-(2-хлорфенил)этан-1-ол (36,5 ммоль). Смесь нагревали при 80 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и полученный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с

получением (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2A).

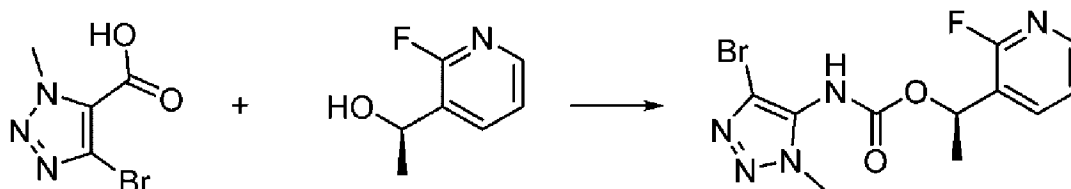
Пример 3. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2B)



Промежуточное соединение 2B

[0218] 4-Бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (95 ммоль), 50% раствор 1-пропанфосфонового ангидрида (143 ммоль) в DMF и азидотриметилсилан (143 ммоль) суспендировали в ТГФ (350 мл) в атмосфере аргона. Добавляли триэтиламин (143 ммоль) и полученный раствор оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Добавляли (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ол (143 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником с присоединенным вторичным барботером для обеспечения вентиляции в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и ТГФ удаляли в вакууме. Полученный неочищенный материал растворяли в 500 мл этилацетата и трижды экстрагировали в 300 мл воды. Затем неочищенную смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2B).

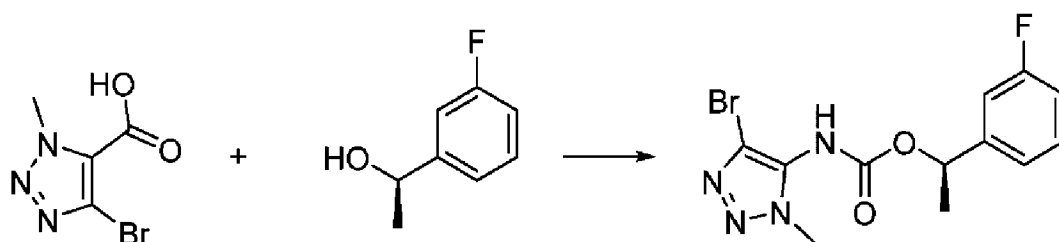
Пример 4. Получение (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2C)



Промежуточное соединение 2C

[0219] Следуя процедуре, описанной в примере 3 для синтеза (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2B), используя (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (143 ммоль) вместо (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ола, получали (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 2C).

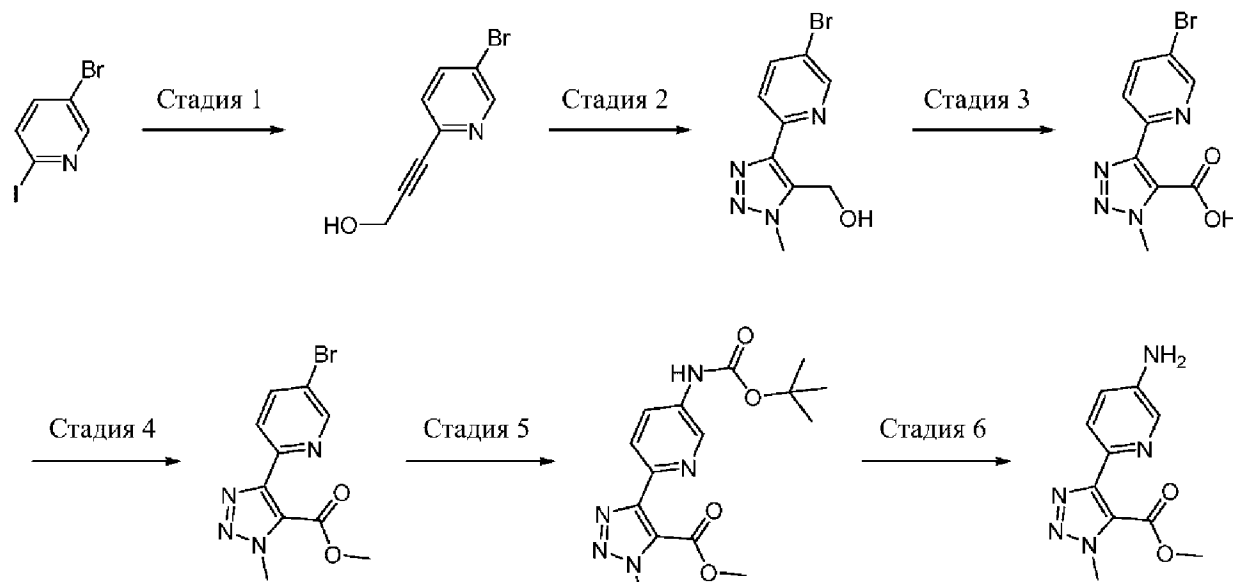
Пример 5. Получение (R)-1-(3-фторфенил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2D)



Промежуточное соединение 2D

[0220] Следуя процедуре, описанной в примере 3 для синтеза (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2B), используя (R)-1-(3-фторфенил)этан-1-ол (230 ммоль) вместо (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ола, получали (R)-1-(3-фторфенил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 2D).

Пример 6. Получение метил 4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 3A)



Промежуточное соединение 3A

[0221] Промежуточное соединение 3A по существу получали в соответствии со схемой D.

Стадия 1. 3-(5-Бромпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ол

[0222] К смеси 5-бром-2-йодпиридина (352,2 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли соединение проп-2-ин-1-ол (370 ммоль), триэтиламин (1,06 моль), йодид меди (17,6 ммоль) и бис(трифенилфосфин) палладия (II)

хлорид (10,6 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции смесь разбавляли водой (500 мл) и отфильтровывали твердое вещество. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этилацетатом и эфиром, перемешивали в течение 2 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали эфиром с получением 3-(5-бромпиридин-2-ил) проп-2-ин-1-ола.

Стадия 2. (4-(5-Бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанол

[0223] Йодид меди (0,94 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (0,94 ммоль) смешивали вместе и растворяли в ТГФ (30 мл), перемешивали в течение 20 минут с получением раствора. Затем добавляли 3-(5-бром-2-пиридил)проп-2-ин-1-ол (9,43 ммоль) и реакционную смесь барботировали аргоном в течение 2 минут. Добавляли пентаметилциклопентадиенилбис(трифенилфосфин)рутения (II) хлорид (0,47 ммоль) и азидометилтриметилсилан (24 ммоль) и реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 80 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и затем снова растворяли в ТГФ (50 мл). Тетрабутиламмония фторид (10 мл 1 М раствора в ТГФ) добавляли по каплям при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с использованием DCM (3 x 100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением (4-(5-бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанола.

Стадия 3. (4-(5-Бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

[0224] [5-(5-Бром-2-пиридил)-3-метилтриазол-4-ил]метанол (4,83 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилокси (ТЕМПО) (0,48 ммоль) и фосфат натрия одноосновный (12,08 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (50 мл) и воде (40 мл). Раствор нагревали до 45 °C. Затем в течение 1 часа одновременно добавляли 10 мл 1 М водного раствора хлорита натрия и отдельный раствор гипохлорита натрия (10 мл 0,01 М раствора в воде). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления ацетонитрила. Продукт фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (2 x 50 мл) и диэтиловым эфиром (50 мл) с получением 4-(5-бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты. ЖХМС M/Z (M+1) = 283,1.

Стадия 4. Метил 4-(5-бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат

[0225] 4-(5-Бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (14,1 ммоль) растворяли в 40 мл метанола. Раствор охлаждали до 0 °C на ледяной бане. Триметилсилилдiazометан (18,4 ммоль) добавляли по каплям в течение 15 мин. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил 4-(5-бромпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата.

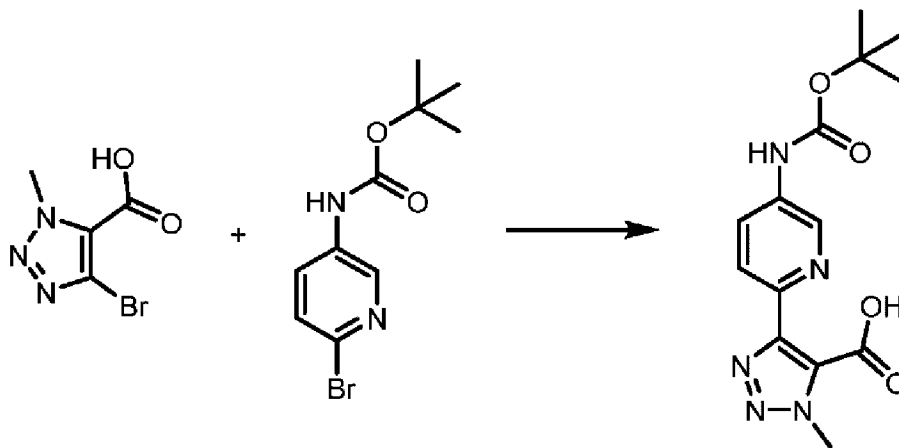
Стадия 5. Метил 4-(5-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат

[0226] Метил 4-(5-бромпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (11,1 ммоль), трет-бутилкарбамат (33 ммоль), карбонат цезия (33 ммоль) и предкатализатор Xantphos Pd G3 (1,1 ммоль) суспендировали в диоксане (50 мл). Суспензию барботировали аргоном в течение 10 минут и затем нагревали до 95 °С в течение 4 часов. После завершения реакции смесь охлаждали, разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил 4-(5-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата.

Стадия 6. Гидрохлоридная соль метил 4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 3А)

[0227] К метил 4-(5-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилату (6 ммоль) добавляли 4 М НСl в диоксанах (14 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции раствор концентрировали в вакууме с получением гидрохлоридной соли метил 4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 3А).

Пример 7. Получение 4-(5-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3В)

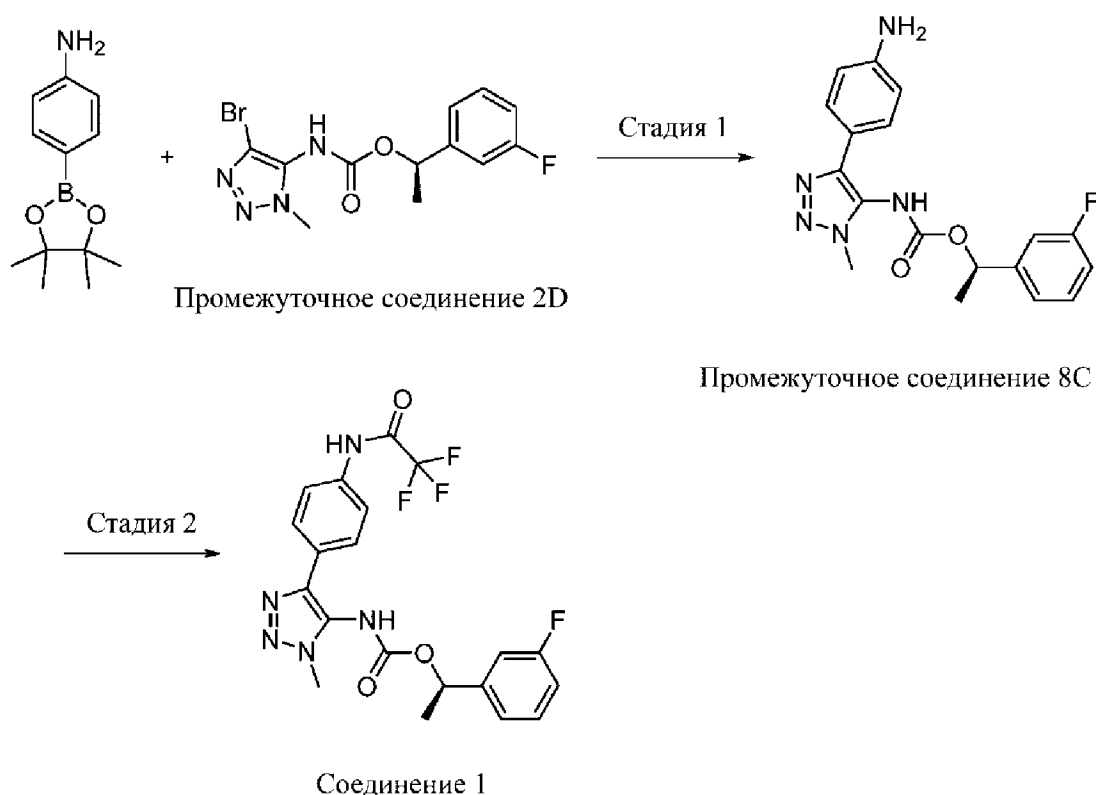


Промежуточное соединение 3В

[0228] 4-Бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (50 ммоль) растворяли в 500 мл тетрагидрофурана и погружали в ванну при -78 °С на 15 минут. В течение 15 минут по каплям добавляли 1 М раствор литий бис(триметилсилил)амида в тетрагидрофуране (54 ммоль). В течение 20 минут по каплям добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития (105 ммоль) в гексанах и оставляли перемешиваться еще на 1 час. По каплям в течение 15 минут добавляли 1,9 М раствор хлорида цинка (105 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране.

Реакционную смесь подогревали до температуры окружающей среды посредством погружения в водяную баню и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Полученную смесь барботировали газообразным аргоном в течение 10 мин, затем добавляли трет-бутил (6-бромпиридин-3-ил)карбамат (50 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в комплексе с дихлорметаном (5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 3 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли 350 мл 2 М водного раствора гидроксида натрия и 300 мл диэтилового эфира. Водный слой отделяли и органический слой экстрагировали с помощью 1 М водного раствора гидроксида натрия (100 мл). Объединенный водный слой промывали смесью 1 : 1 этилацетата и диэтилового эфира (150 мл x 2). 80 мл концентрированной соляной кислоты добавляли по каплям в течение 10 мин при интенсивном перемешивании, чтобы довести pH до 4. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (100 мл) и смесью 1 : 1 этилацетата и диэтилового эфира (100 мл x 2). Осадок сушили при пониженном давлении с получением 4-(5-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3В).

Пример 8. Получение (R)-1-(3-фторфенил)этил (1-метил-4-(4-(2,2,2-трифторацетидамо)фенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 1)



Стадия 1. (R)-1-(3-Фторфенил)этил (4-(4-аминофенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

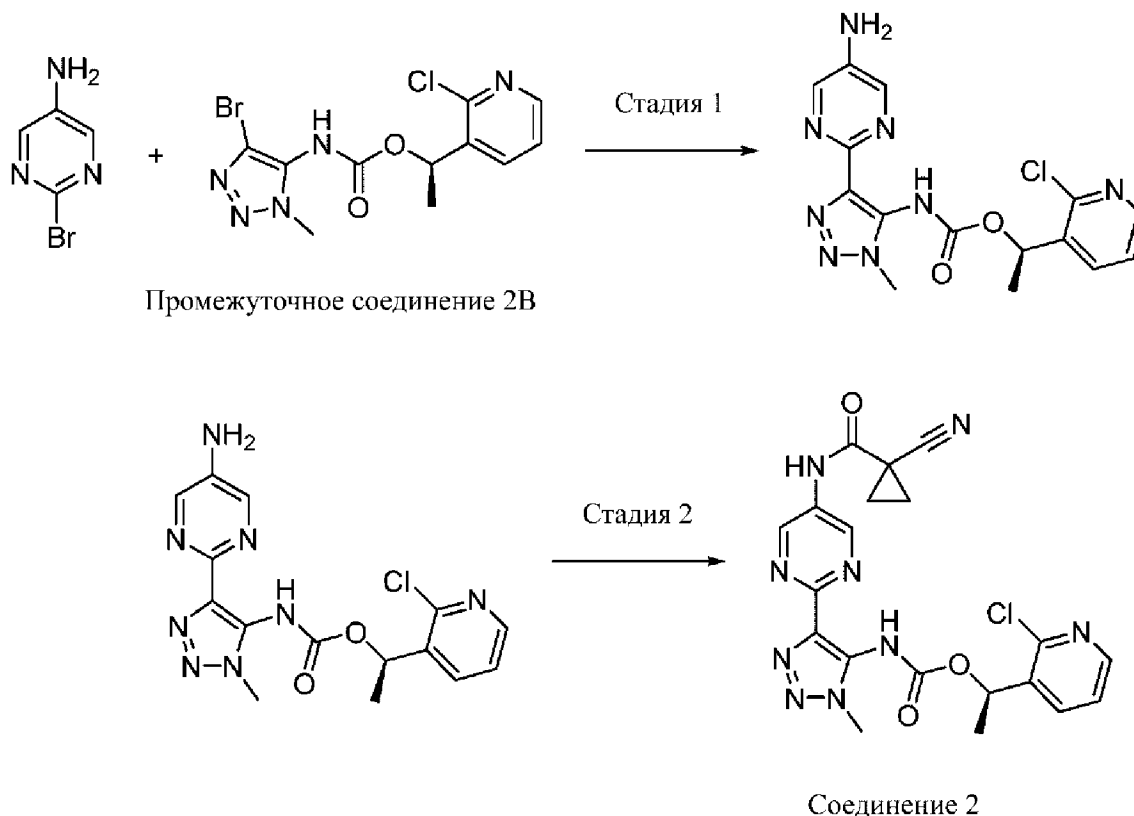
[0229] Смесь (R)-1-(3-фторфенил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2D) (0,370 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (0,407 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (0,037 ммоль) и карбоната натрия (1,11 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (3 : 1, 3,0 мл) дегазировали аргоном в течение 10 минут. Сосуд герметизировали и нагревали при 100 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли

насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением (*R*)-1-(3-фторфенил)этил (4-(4-аминофенил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 8C).

Стадия 2. (*R*)-1-(3-Фторфенил)этил (1-метил-4-(4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 1)

[0230] К раствору (*R*)-1-(3-фторфенил)этил (4-(4-аминофенил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 8C) (0,082 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (0,122 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством обращенно-фазной хроматографии с получением (*R*)-1-(3-фторфенил)этил (1-метил-4-(4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 6). (МС (m/z) 452,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , смесь ротамеров) δ 11,36 (с, 1H), 9,97 (большой пик) и 9,55 (малый пик) (с, 1H), 7,73 (с, 4H), 7,53–6,66 (м, 4H), 5,89–5,60 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,56 (большой пик) и 1,24 (малый пик), (с, 3H).

Пример 9. Получение [(1*R*)-1-(2-хлор-3-пиридил)этил] N-[5-[5-[(1-цианоциклопропанкарбонил)амино]пиримидин-2-ил]-3-метилтриазол-4-ил]карбамата (соединение 2)



Стадия 1. [(1R)-1-(2-Хлор-3-пиридил)этил] N-[5-(5-аминопиримидин-2-ил)-3-метил-триазол-4-ил]карбамат

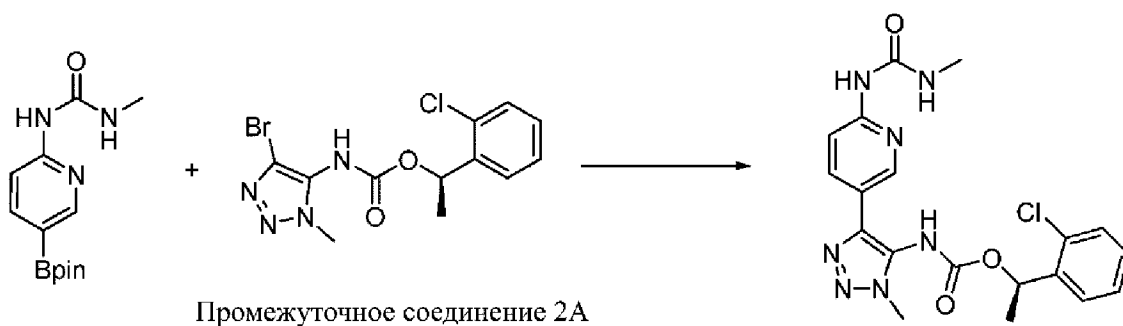
[0231] К смеси (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2B) (1,39 ммоль) в тетрагидрофуране (14 мл) при -78 °С добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида (1,53 ммоль) в ТГФ. Через 10 минут добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития (2,77 ммоль) в гексанах. Через 45 минут добавляли 1,9 М раствор хлорида цинка (4,30 ммоль) в 2-МетТГФ и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. В этот момент к реакционной смеси добавляли 2-бромпиридин-5-амин (1,94 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в комплексе с дихлорметаном (0,139 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 1 часа. После завершения реакции смесь охлаждали и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь разбавляли этилацетатом и разделяли органические слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением [(1R)-1-(2-хлор-3-пиридил)этил] N-[5-(5-аминопиримидин-2-ил)-3-метил-триазол-4-ил]карбамата.

Стадия 2. [(1R)-1-(2-Хлор-3-пиридил)этил]N-[5-[5-[(1-цианоциклопропанкарбонил)амино]пиримидин-2-ил]-3-метил-триазол-4-ил]карбамат (соединение 2)

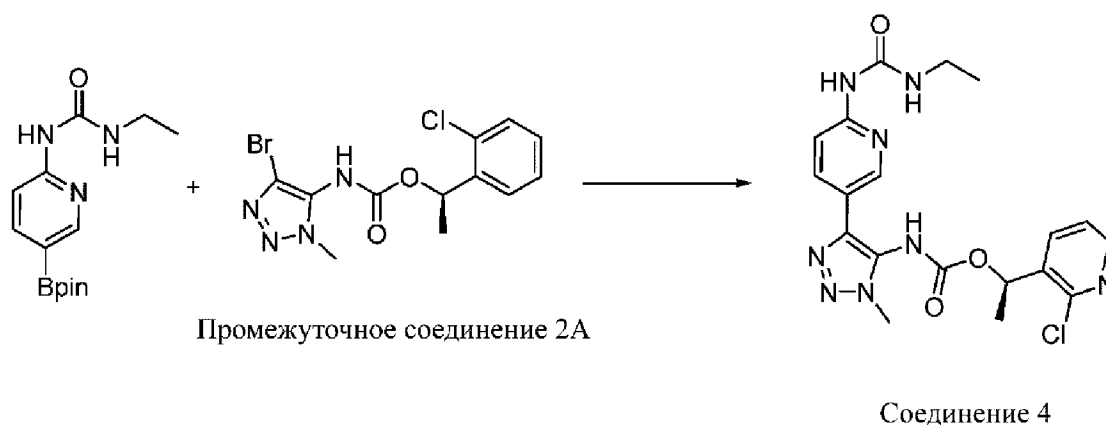
[0232] Смесь [(1R)-1-(2-хлор-3-пиридил)этил] N-[5-(5-аминопиримидин-2-ил)-3-метилтриазол-4-ил]карбамата (0,08 ммоль), 1-цианоциклопропанкарбоновой кислоты (0,096 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (0,096 ммоль) в пиридине (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением [(1R)-1-(2-хлор-3-пиридил)этил] N-[5-[5-[(1-цианоциклопропанкарбонил)амино]пиримидин-2-ил]-3-метил-триазол-4-ил]карбамата. (МС (m/z) 468,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,04 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,08 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,82–1,75 (м, 2H), 1,73–1,67 (м, 2H), 1,59 (с, 3H).

Пример 10. Получение соединений 3 и 4

[0233] Соединения 3 и 4, как правило, синтезировали в соответствии со схемой В, стадия 1. Например, (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(6-(3-метилуреидо)пиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 3) получали следующим образом.

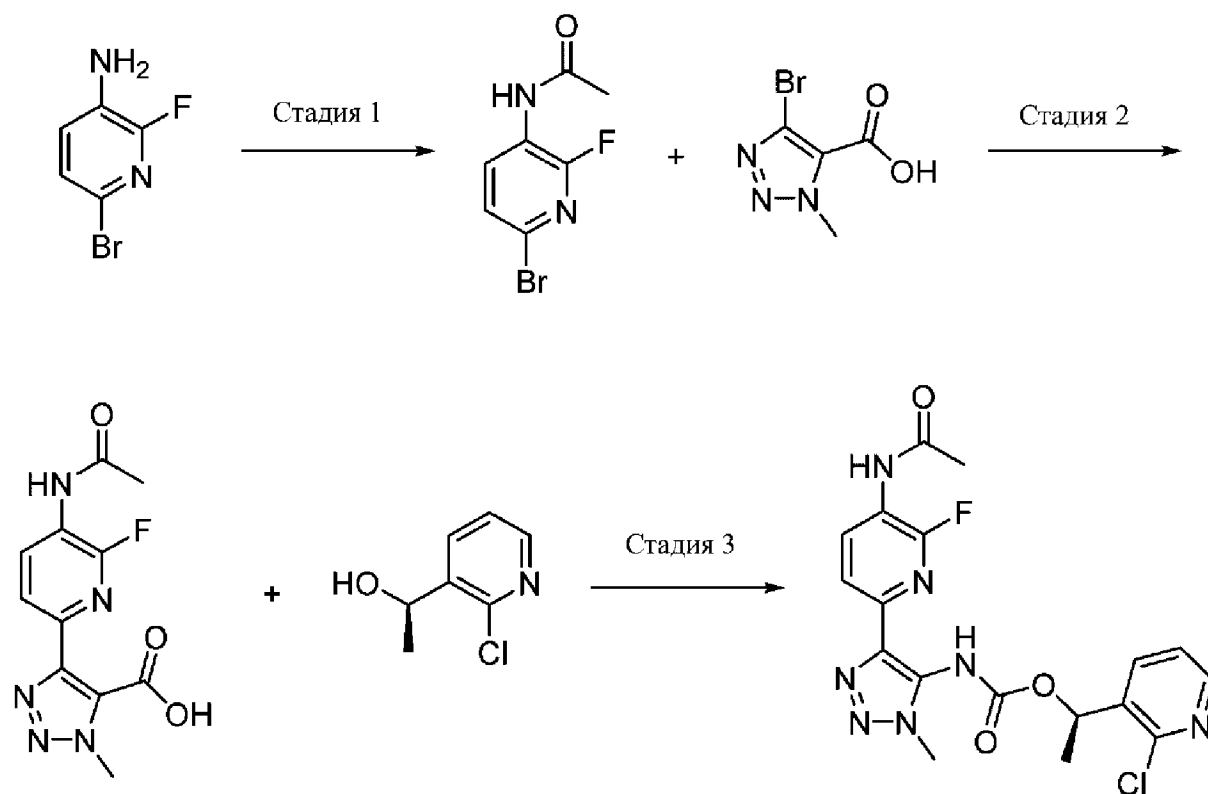


[0234] Смесь 1-метил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамида (1,67 ммоль), (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2А) (0,556 ммоль) и карбоната натрия (1,67 ммоль) в смеси 3 : 1 1,4-диоксан/вода (7 мл) нагревали до 100 °С в течение 1 часа. Смесь охлаждали и разводили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(6-(3-метилуреидо)пиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 3). (МС (m/z) 432,1 $[M+H]^+$). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,05 (ус, 1H), 9,41 (ус, 1H), 8,47 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,40 (ус, 1H), 8,03–7,85 (м, 3H), 7,54 (ус, 1H), 7,42 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,93 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,75 (д, $J = 4,2$ Гц, 3H), 1,60 (ус, 3H).



[0235] Соединение 4 получали аналогично в соответствии со схемой С, стадия 2, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2В) (пример 3) с 1-этил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамидом в соответствии с общим процессом, описанным для соединения 3, с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(6-(3-этилуреидо)пиридин-3-ил)этил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединения 4). (МС (m/z) 444,2 $[M+H]^+$). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,01 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,49 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,09–7,81 (м, 2H), 7,69–7,17 (м, 5H), 6,01 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,31–3,09 (м, 2H), 1,57 (ус, 3H), 1,11 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 11. Получение [(1R)-1-(2-хлор-3-пиридил)этил] N-[5-(5-ацетамидо-6-фтор-2-пиридил)-3-метил-триазол-4-ил]карбамата (соединение 5)



Соединение 5

Стадия 1. N-(6-Бром-2-фтор-3-пиридил)ацетамид

[0236] К раствору 6-бром-2-фторпиридин-3-амина (5,24 ммоль) в дихлорметане (17 мл) добавляли пиридин (26,2 ммоль), а затем ацетилхлорид (22,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь разводили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением N-(6-бром-2-фтор-3-пиридил)ацетамида.

Стадия 2. 5-(5-Ацетамидо-6-фтор-2-пиридил)-3-метилтриазол-4-карбоновая кислота

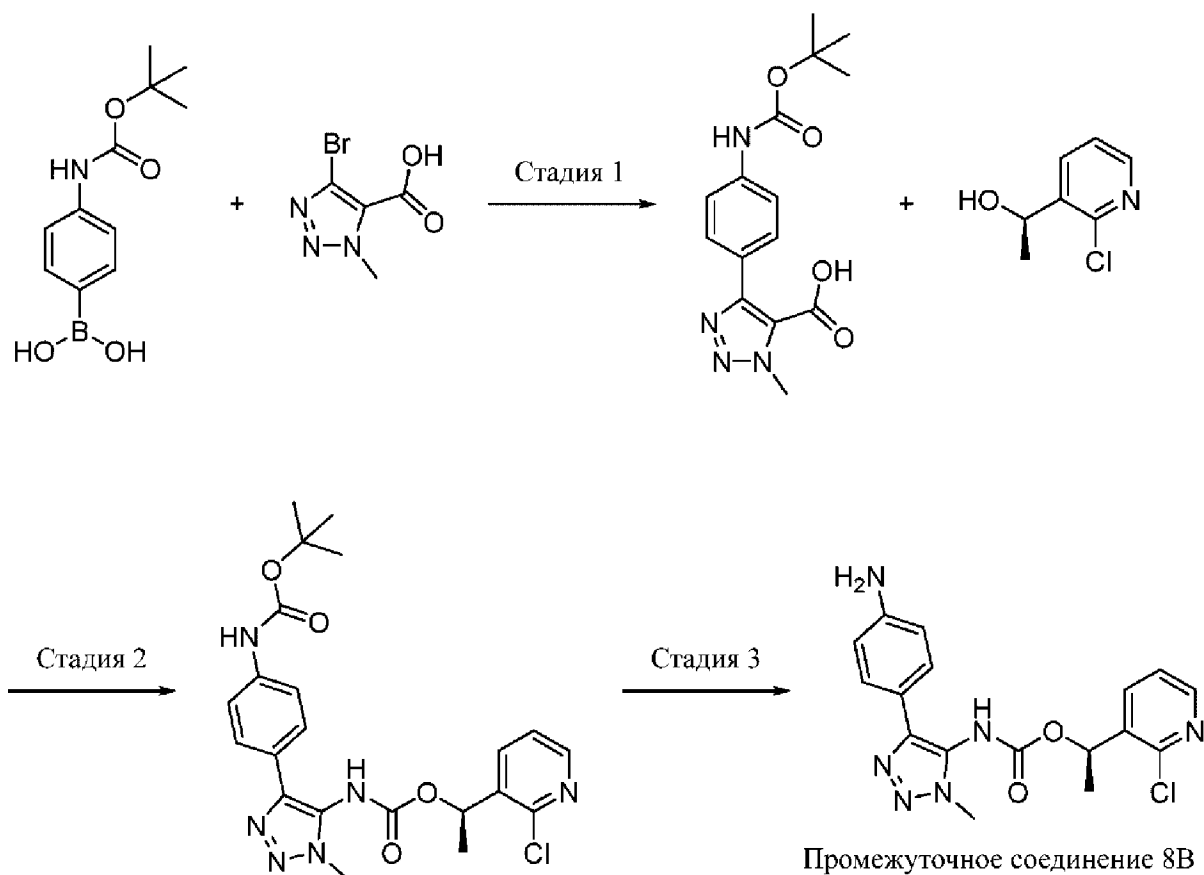
[0237] Смесь N-(6-бром-2-фтор-3-пиридил)ацетамида (0,485 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида в комплексе с дихлорметаном (0,0485 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,728 ммоль) и ацетата калия (0,728 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали до 100 °C в течение 1 часа. В этот момент реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к реакционной смеси добавляли 4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 1) (0,485 ммоль), карбонат калия (0,971 ммоль) и воду (1,5 мл). Реакционную смесь продували азотом и нагревали до 100 °C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь охлаждали и разбавляли водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством

обращенно-фазной ВЭЖХ с получением 5-(5-ацетида-6-фтор-2-пиридил)-3-метилтриазол-4-карбоновой кислоты.

Стадия 3. [(1R)-1-(2-Хлор-3-пиридил)этил] N-[5-(5-ацетида-6-фтор-2-пиридил)-3-метил-триазол-4-ил]карбамат (соединение 5)

[0238] К смеси 5-(5-ацетида-6-фтор-2-пиридил)-3-метилтриазол-4-карбоновой кислоты (0,372 ммоль), циклического ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в DMF, 0,559 ммоль) и азидотриметилсилана (0,559 ммоль) в ТГФ (1,9 мл) по каплям добавляли триэтиламин (0,745 ммоль). Добавляли (1R)-1-(2-хлор-3-пиридил)этанол (0,559 ммоль) и колбу нагревали при 70 °С в течение 1 часа. После завершения реакции смесь охлаждали и разбавляли водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением [(1R)-1-(2-хлор-3-пиридил)этил] N-[5-(5-ацетида-6-фтор-2-пиридил)-3-метил-триазол-4-ил]карбамата (соединение 5). (МС (m/z) 434,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (дд, J = 9,8, 8,3 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,09 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,57 (д, J = 48,3 Гц, 3H).

Пример 12. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-аминофенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 8B)



Стадия 1. 4-(4-(Трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

[0239] К смеси (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)бороновой кислоты (2,7 ммоль) и 4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1) (2,4 ммоль) добавляли карбонат калия (7,3 ммоль) и Pd (PPh)₃)₄ (0,24 ммоль). Смесь суспендировали в 20 мл смеси диоксан/вода 10 : 1 и барботировали газообразным аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водным 1 М раствором HCl и соевым раствором и экстрагировали этилацетатом (25 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты.

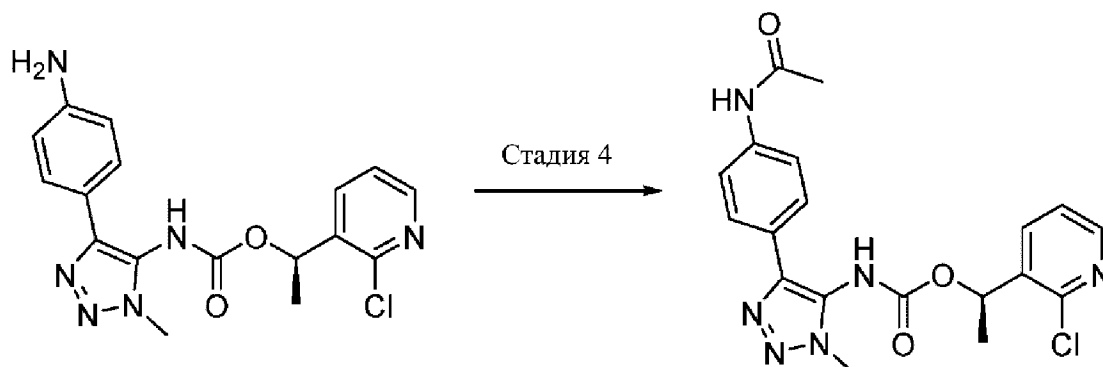
Стадия 2. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-(трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0240] 4-(4-((Трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (1 ммоль), раствор 50% 1-пропанфосфонового ангидрида (1,4 ммоль) в DMF и азидотриметилсилан (1,4 ммоль) суспендировали в ТГФ (3 мл). Добавляли триэтиламин (1,4 ммоль) и полученный раствор оставляли перемешиваться в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли (1R)-1-(2-хлор-3-пиридил)этанол (1,4 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и ТГФ удаляли в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата.

Стадия 3. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-аминофенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 8В)

[0241] 4 М HCl в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли к (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамату (0,5 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил(4-(4-аминофенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 8В) в виде гидрохлоридной соли.

Пример 13. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-ацетидаминофенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 6)

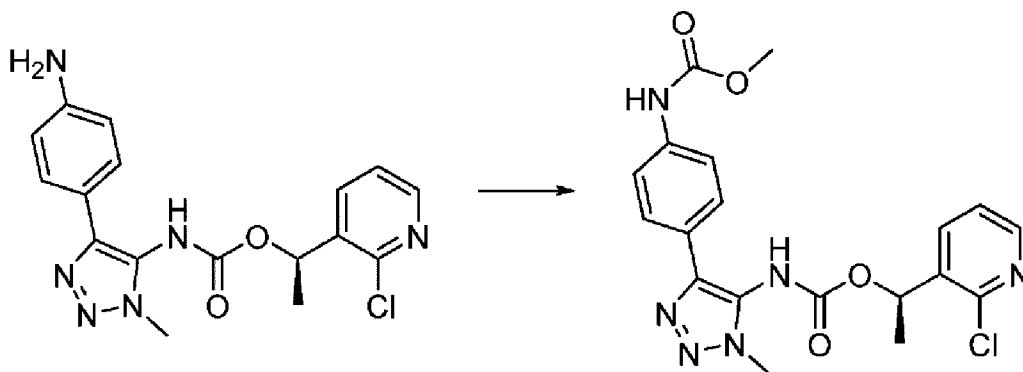


Соединение 6

Стадия 4. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-ацетидаминофенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 6)

[0242] Гидрохлоридную соль (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-аминофенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 8B) (0,08 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), пиридине (0,2 мл). По каплям добавляли ацетилхлорид (0,16 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь концентрировали и растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и 0,5 М водном растворе гидроксида натрия (2 мл) и энергично перемешивали в течение 10 минут. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-ацетидаминофенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 6). (МС (m/z) 415,08 [$M+H$]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,65 (с, 4H), 7,56–6,99 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,82–1,19 (м, 3H).

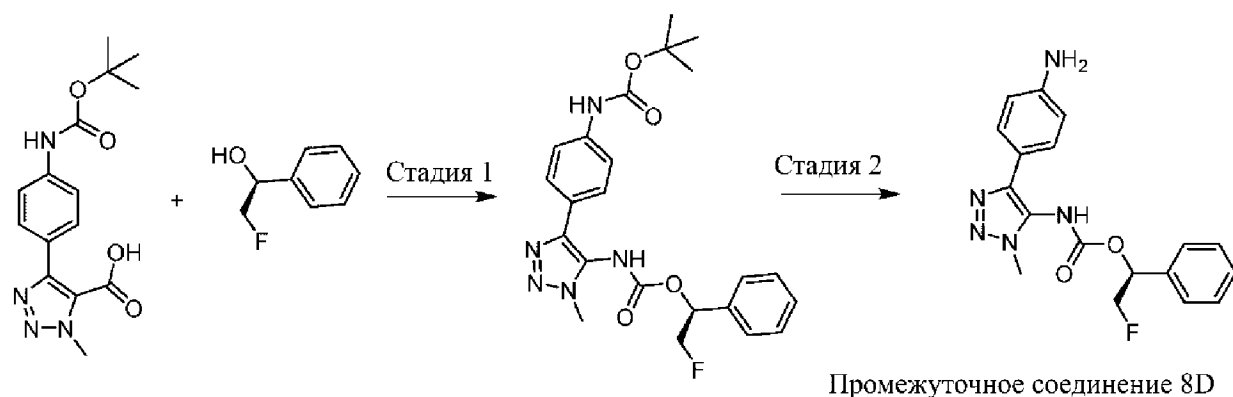
Пример 14. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-((метоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 7)



Соединение 7

[0243] Гидрохлоридную соль (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-аминофенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 8B) (0,08 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), пиридине (0,2 мл). По каплям добавляли хлорид метилхлорформиата (0,16 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 минут реакционную смесь концентрировали и растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и 0,5 М водном растворе гидроксида натрия (2 мл) и энергично перемешивали в течение 10 минут. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-((метоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединения 7). (МС (m/z) 431,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,60–8,13 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,77–7,10 (м, 5H), 6,23–5,90 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 1,80–1,38 (м, 3H).

Пример 15. Получение (S)-2-фтор-1-фенилэтил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 8D)



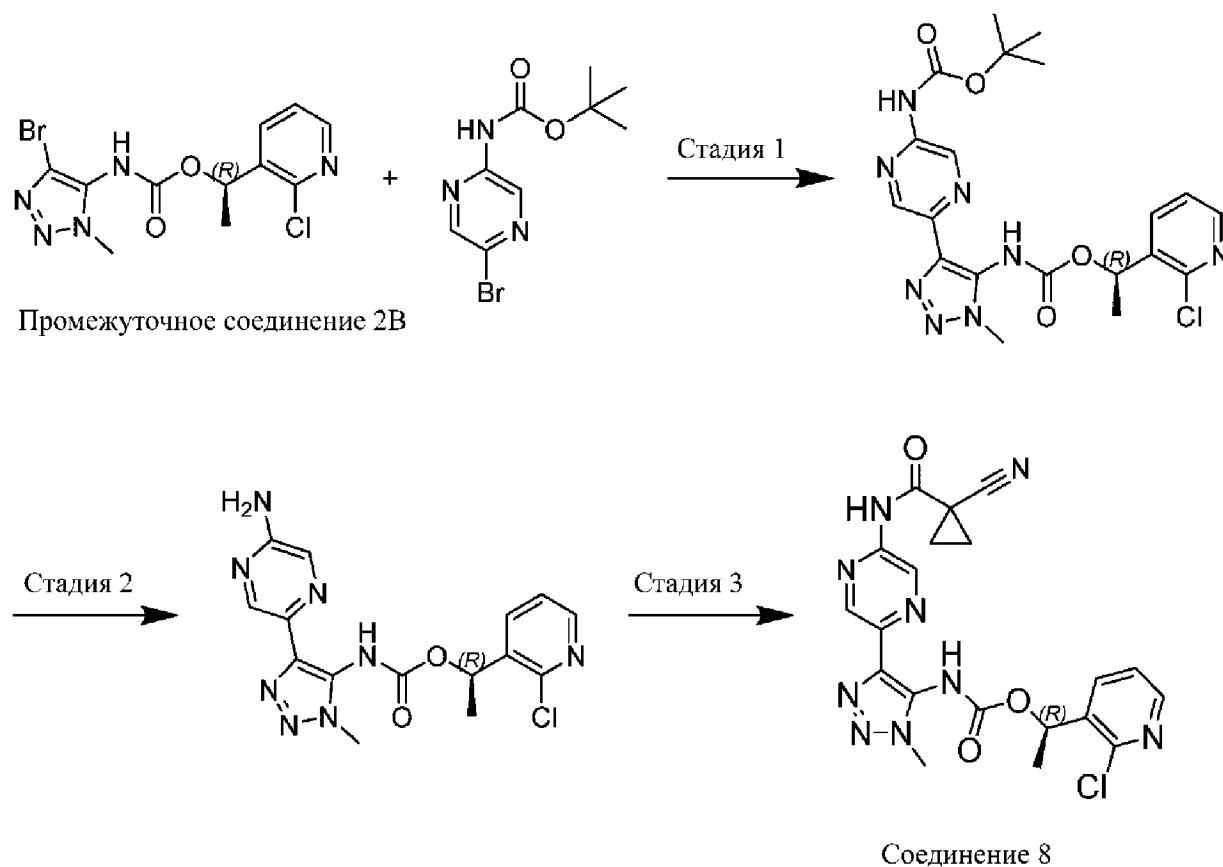
Стадия 1. Трет-бутил (S)-6-(5-(((2-фтор-1-фенилэтоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамат

[0244] Следуя процедуре, описанной в примере 12 для приготовления (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (S)-2-фтор-1-(3-фторфенил)этан-1-ол (0,73 ммоль) вместо (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ола, получали трет-бутил-(S)-6-(5-(((2-фтор-1-фенилэтоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамат.

Стадия 2. (S)-2-Фтор-1-фенилэтил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 8D)

[0245] 4 М HCl в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли к трет-бутил-(S)-6-(5-(((2-фтор-1-фенилэтоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамату (0,34 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением (S)-2-фтор-1-фенилэтил (4-(4-аминофенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 8D) в виде гидрохлоридной соли.

Пример 16. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 8)



Стадия 1. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0246] К раствору (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2В) (0,42 ммоль) в 3 мл ТГФ при -78°C добавляли по каплям 1 н. раствор бис(триметилсилил)амида в ТГФ (0,50 ммоль, 1 М). Через 15 минут по каплям добавляли 1,6 М раствор *n*-бутиллития (*n*-BuLi) в гексанах (0,83 ммоль). Через 15 минут по каплям добавляли 1,9 М раствор хлорида цинка (ZnCl_2) в ТГФ (1,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 20 минут. Добавляли раствор трет-бутил(5-бромпиразин-2-ил)карбамата (Br-пиразин) (0,50 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-тринизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфонат (XPhos Pd G3) (0,042 ммоль) в ТГФ и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–20% DCM/MeOH) с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата.

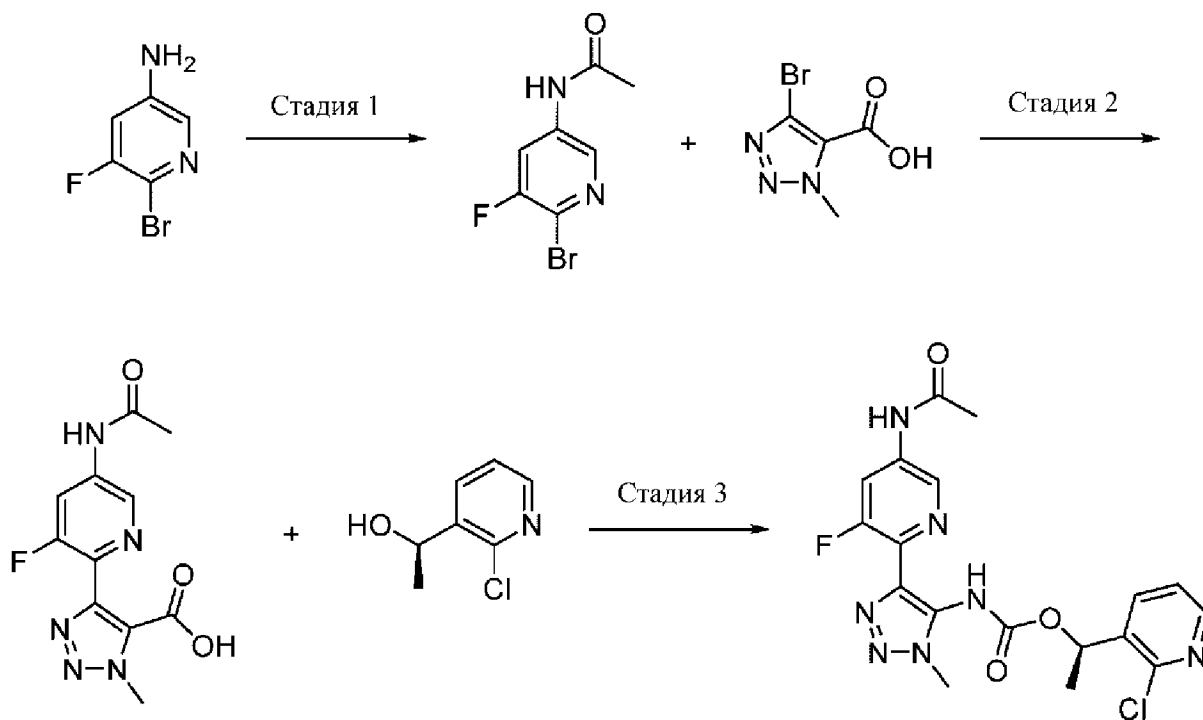
Стадия 2. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0247] Раствор (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(трет-бутоксикарбонил)амино)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (0,126 ммоль) в 4 н. HCl в диоксане перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и помещали в вакуум на ночь с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата.

Стадия 3. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 8)

[0248] Раствор (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (0,0729 ммоль) в 0,2 мл DMF обрабатывали пиридином (0,729 ммоль), 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислотой (0,114 ммоль) и EDC (0,0875 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Разбавляли водн. раствором MeCN и очищали посредством ОФ ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединения 27). (МС (m/z) 467,9 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,01 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,51–7,91 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,30–5,74 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 1,84–1,38 (м, 7H).

Пример 17. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидо-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 9)



Соединение 9

Стадия 1. N-(6-Бром-5-фтор-3-пиридил)ацетамид

[0249] К раствору 6-бром-5-фторпиридин-3-амина (5,24 ммоль) в дихлорметане (17 мл) добавляли пиридин (26,2 ммоль), а затем ацетилхлорид (22,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь разводили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением 6-бром-5-фторпиридин-3-амина.

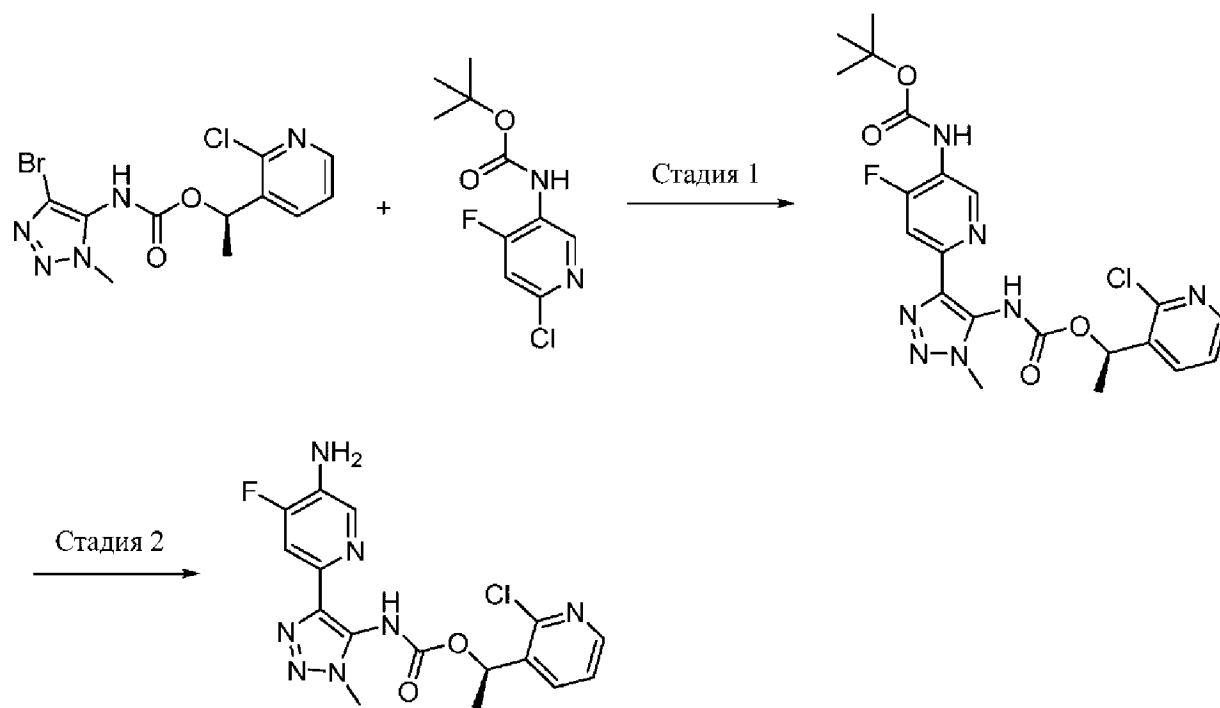
Стадия 2. 4-(5-Ацетамидо-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

[0250] К смеси 4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1) (1,3 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -78 °C добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида (1,3 ммоль) в ТГФ. Через 10 минут добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития (2,5 ммоль) в гексанах. Через 45 минут добавляли 1,9 М раствор хлорида цинка (2,5 ммоль) в 2-МеТГФ и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь барботировали газообразным аргоном в течение 5 минут, а затем добавляли N-(6-бром-5-фтор-3-пиридил)ацетамид (0,84 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в комплексе с дихлорметаном (0,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 2 часов, после чего реакционную смесь охлаждали и разбавляли 1 М водным раствором хлороводорода (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-(5-ацетамидо-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил 4-(5-ацетамидо-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 9)

[0251] (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил 4-(5-ацетамидо-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (0,14 ммоль), 50% раствор 1-пропанфосфонового ангидрида (0,29 ммоль) в DMF и азидотриметилсилан (0,29 ммоль) суспендировали в ТГФ (2 мл). Добавляли триэтиламин (0,43 ммоль) и полученный раствор оставляли перемешиваться в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли (1R)-1-(2-хлор-3-пиридил)этанол (0,29 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и ТГФ удаляли в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил 4-(5-ацетамидо-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 29). (МС (m/z) 434,0 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,19–7,76 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,20–5,90 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

Пример 18. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 7B)



Промежуточное соединение 7B

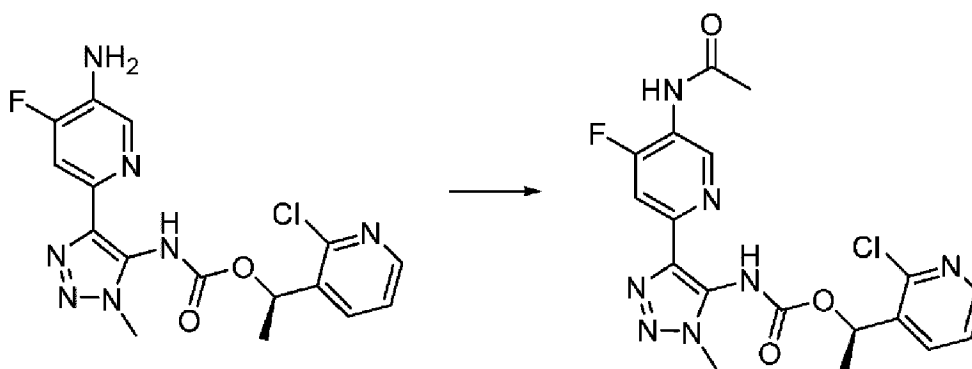
Стадия 1. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0252] К смеси (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 2A) (1 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при -78°C добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида (1,2 ммоль) в тетрагидрофуране. Через 10 минут добавляли 2,5 М раствор *n*-бутиллития (2,5 ммоль) в гексанах. Через 45 минут добавляли 1,9 М раствор хлорида цинка (2,5 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране и реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакционную смесь барботировали газообразным аргоном в течение 5 минут, а затем добавляли трет-бутил (6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)карбамат (1,2 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в комплексе с дихлорметаном (0,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь охлаждали и гасили 1 н. водным раствором соляной кислоты (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 7B)

[0253] 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли к (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамату (0,49 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 7B) в виде гидрохлоридной соли.

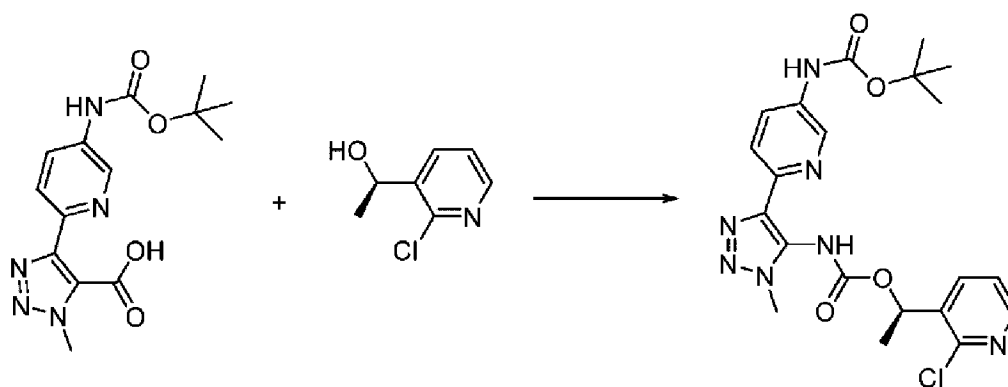
Пример 19. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидо-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединения 10)



Соединение 10

[0254] Гидрохлоридную соль (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 7B) (0,05 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и пиридине (0,2 мл). По каплям добавляли ацетилхлорид (0,1 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 минут реакционную смесь концентрировали и растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и 1 М водном растворе гидроксида натрия (2 мл) и энергично перемешивали в течение 10 минут. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидо-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (Соединение 30) (MS (m/z) 434,0 [$M+H$] $^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,17 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,79 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,18–6,00 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).

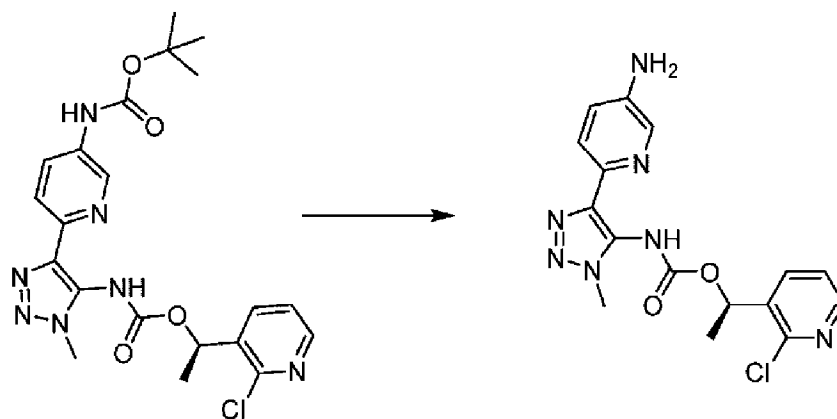
Пример 20. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 11)



Соединение 11

[0255] К смеси 4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (9,4 ммоль), циклического ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в ТГФ, 14,1 ммоль) и азидотриметисилана (14,1 ммоль) кислоты в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли триэтиламин (23,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 1 часа с последующим добавлением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ола (18,8 ммоль) при той же температуре. После нагревания в течение 24 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (Соединение 11) (МС (m/z) 474,12 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,67 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,94 (дд, $J = 8,7$, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, $J = 8,6$, 0,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,07 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,75–1,46 (м, 12H).

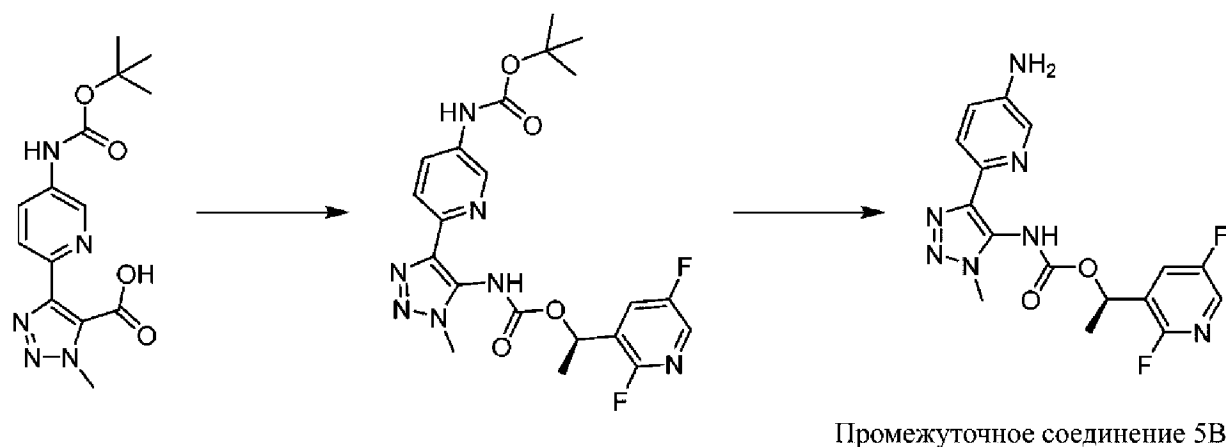
Пример 21. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5A)



Промежуточное соединение 5A

[0256] 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли к (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамату (6,9 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5A) в виде гидрохлоридной соли.

Пример 22. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5B)



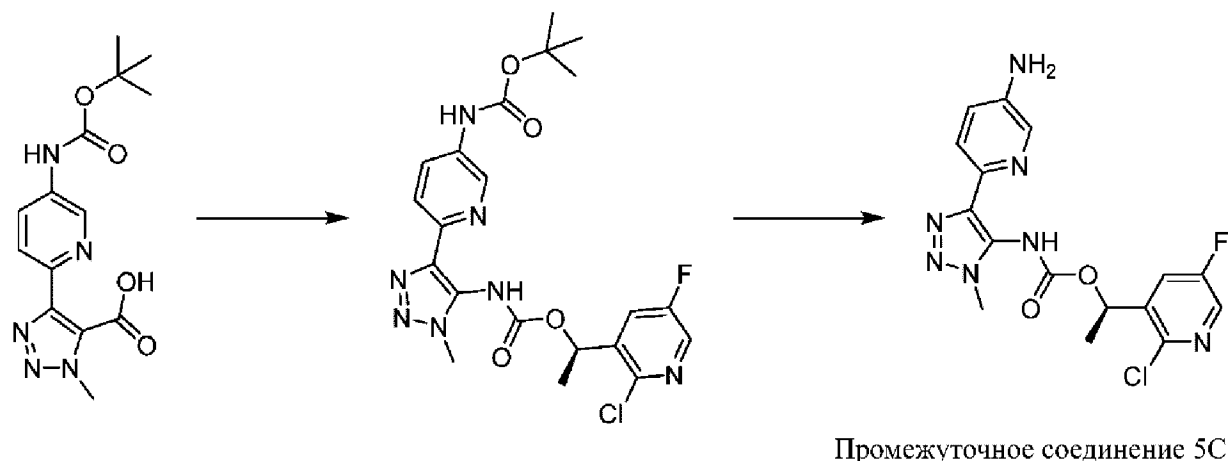
Стадия 1. Трет-бутил(R)-(6-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамат

[0257] К смеси 4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (10,6 ммоль), циклического ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в DMF, 16 ммоль) и азидотриметилсилана (16 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли триэтиламин (27 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 0,5 ч с последующим добавлением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ола (21 ммоль) при той же температуре. После нагревания в течение 24 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил (R)-(6-(5-((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамата.

Стадия 2. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 5B)

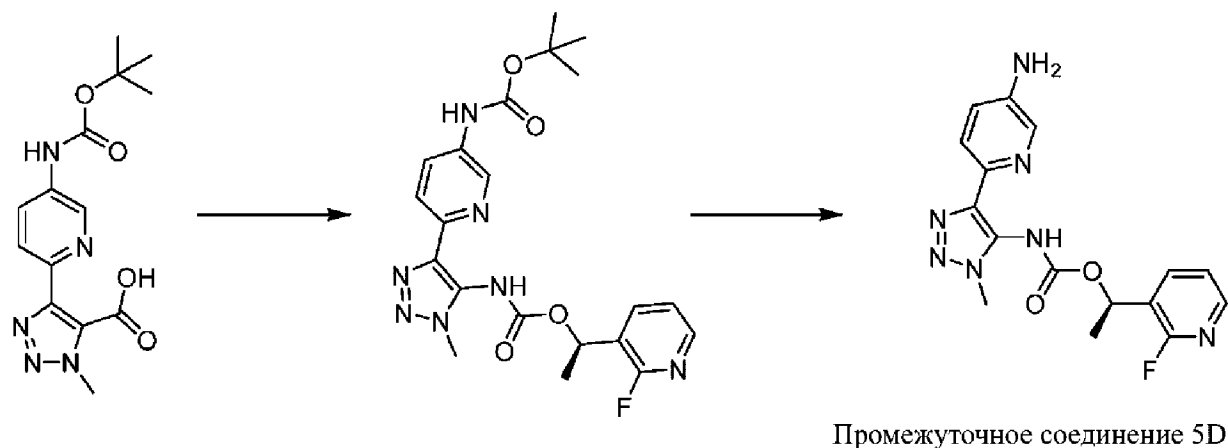
[0258] 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли к трет-бутил (R)-(6-(5-((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамату (4,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5B) в виде гидрохлоридной соли.

Пример 23. Получение (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5C)



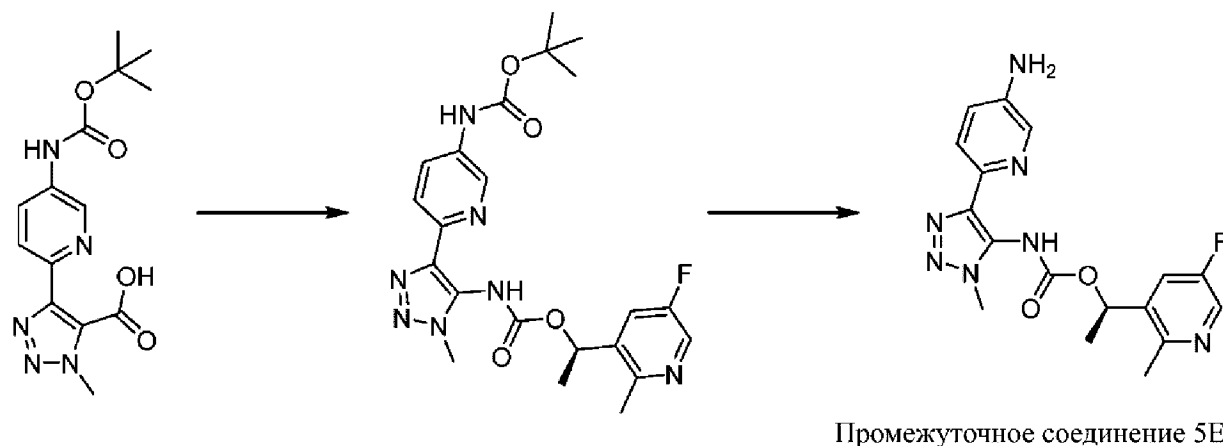
[0259] Следуя процедуре, описанной в примере 22 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5B), используя (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (1,7 ммоль) вместо (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ола, получали (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил(4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 5C).

Пример 24. Получение (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5D)



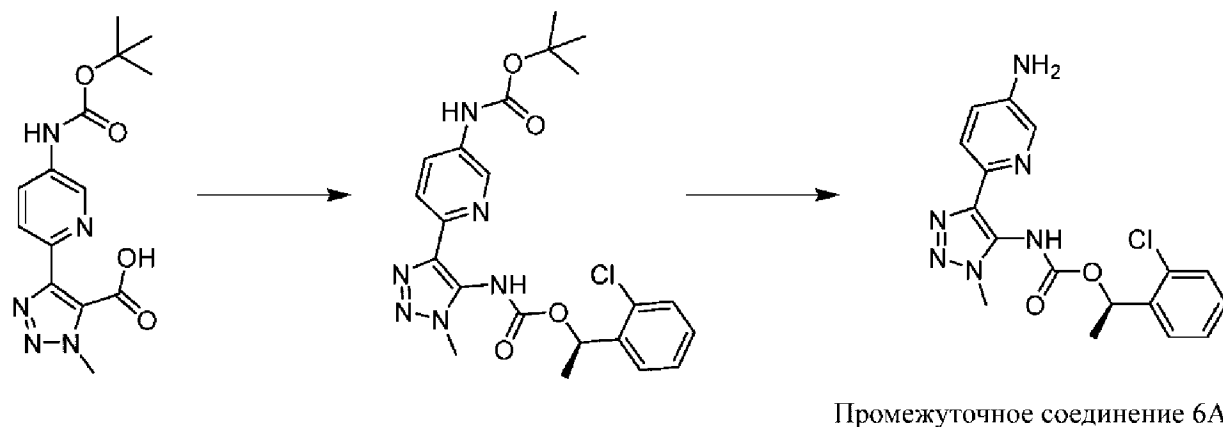
[0260] Следуя процедуре, описанной в примере 22 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5B), используя (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (7,0 ммоль) вместо (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ола, получали (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил(4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 5D).

Пример 25. Получение (R)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5E)



[0261] Следуя процедуре, описанной в примере 22, для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5B), используя (R)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)этан-1-ол (6,4 ммоль) вместо (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ола, получали (R)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)этил(4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 5E).

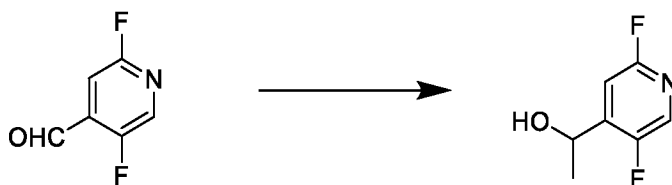
Пример 26. Получение (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 6A)



[0262] Следуя процедуре, описанной в примере 22 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5B), используя (R)-1-(2-хлорфенил)этан-1-ол (3,2 ммоль) вместо (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ола, получали (R)-1-(2-хлорфенил)этил(4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 6A).

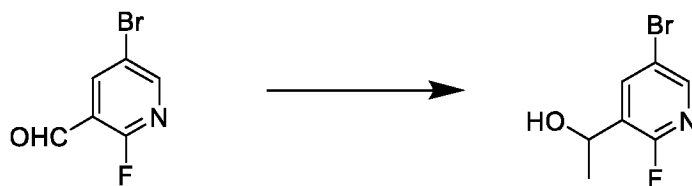
[0265] Раствор 2-фтор-4-йод-5-метилпиридина (4,22 ммоль) в 20 мл ТГФ охлаждали до 0 °С и обрабатывали 1,6 М раствором *n*-BuLi в гексанах (5,06 ммоль). Через 15 мин по каплям добавляли DMF (12,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры и гасили насыщ. NH₄Cl. Смесь экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 2-фтор-5-метилизоникотинальдегида. 2-Фтор-5-метилизоникотинальдегид (5,5 ммоль) собирали в 25 мл ТГФ и охлаждали до -15 °С в бане со льдом-ацетоном. Обрабатывали 3 М раствором MeMgBr в ТГФ (11,2 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут. Гасили насыщ. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc, сушили с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)этан-1-ола (МС (m/z) 155,9 [M+H]⁺).

Пример 30. Получение 1-(2,5-дифторпиридин-4-ил)этан-1-ола



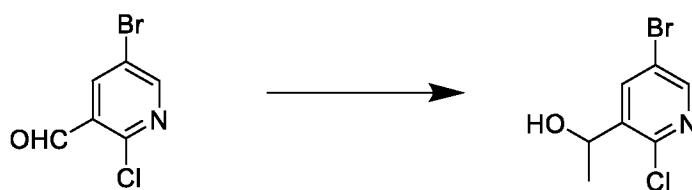
[0266] Следуя процедуре, описанной в примере 29 для синтеза 1-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)этан-1-ола, используя 2,5-дифторизоникотинальдегид (11,9 ммоль) вместо 2-фтор-5-метилизоникотинальдегида, получали 1-(2,5-дифторпиридин-4-ил)этан-1-ол. (МС (m/z) 160,11 [M+H]⁺).

Пример 31. Получение 1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ола



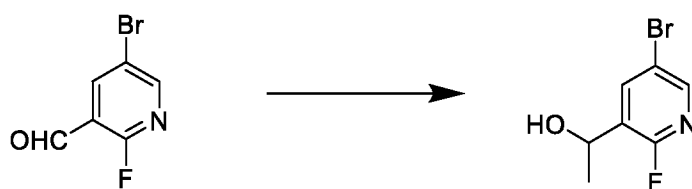
[0267] Следуя процедуре, описанной в примере 29 для синтеза 1-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)этан-1-ола, используя 5-бром-2-фторникотинальдегид (7,35 ммоль) вместо 2-фтор-5-метилизоникотинальдегида, получали 1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол. (МС (m/z) 220,01 [M+H]⁺).

Пример 32. Получение 1-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ола



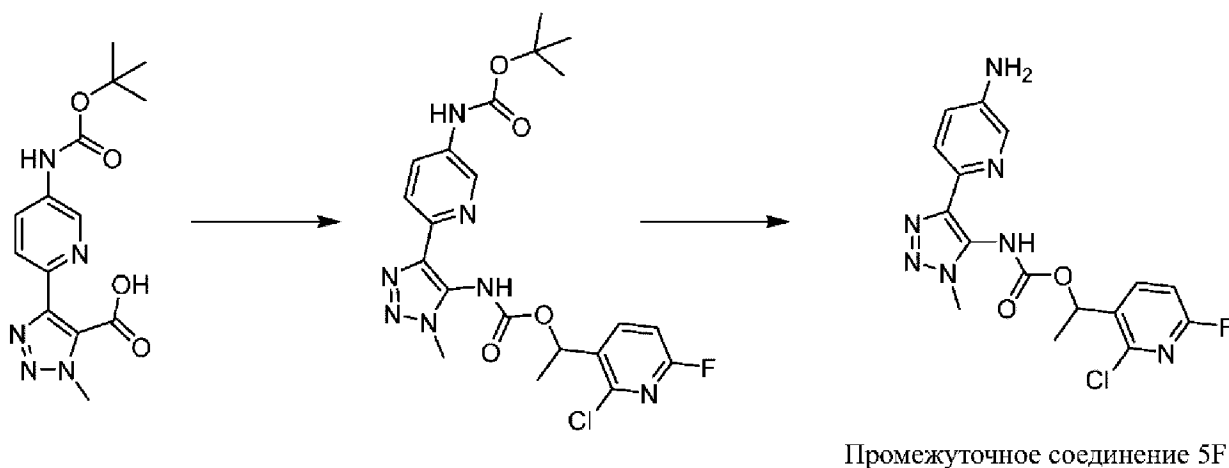
[0268] Следуя процедуре, описанной в примере 29 для синтеза 1-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)этан-1-ола, используя 5-бром-2-хлорникотинальдегид (10,6 ммоль) вместо 2-фтор-5-метилизоникотинальдегида, получали 1-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ол. (МС (m/z) 235,99 [M+H]⁺).

Пример 33. Получение 1-(2,5-дифторпиридин-4-ил)этан-1-ола



[0269] Следуя процедуре, описанной в примере 29 для синтеза 1-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)этан-1-ола, используя 5-бром-2-фторникотинальдегид (7,4 ммоль) вместо 2-фтор-5-метилизоникотинальдегида, получали 1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол. (МС (m/z) 220,01 [M+H]⁺).

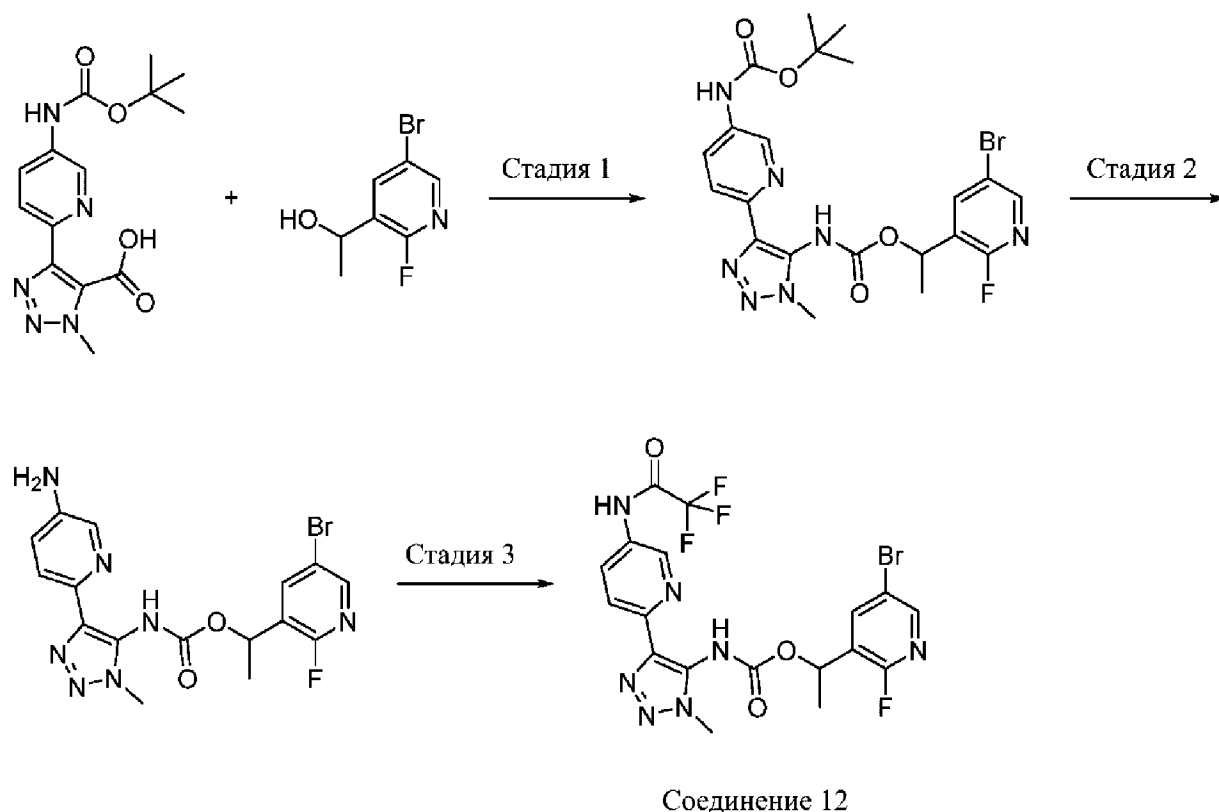
Пример 34. Получение 1-(2-хлор-6-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5F)



[0270] Следуя процедуре, описанной в примере 22 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5B), используя 1-(2-хлор-6-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (0,34 ммоль) вместо (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-

ил)этан-1-ола, получали 1-(2-хлор-6-фторпиридин-3-ил)этил(4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 5F).

Пример 35. Получение 1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2,2,2-трифторацетиамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 12)



Стадия 1. Трет-бутил (6-(5-(((1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамат

[0271] Раствор трет-бутил (6-(5-(((1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамата (0,125 ммоль) в 0,2 мл ТГФ обрабатывали ТЗР (0,25 ммоль), триметилсилилазидом (TMS-N₃) (0,25 ммоль) и триэтиламино (TEA) (0,25 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли раствор 1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ола в 200 мкл ТГФ и смесь нагревали при 65 °С в течение 90 минут. Смесь затем разбавляли DCM и промывали водн. NaHCO₃. Очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил (6-(5-(((1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамата.

Стадия 2. Соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты и 6-(5-(((1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-аминия

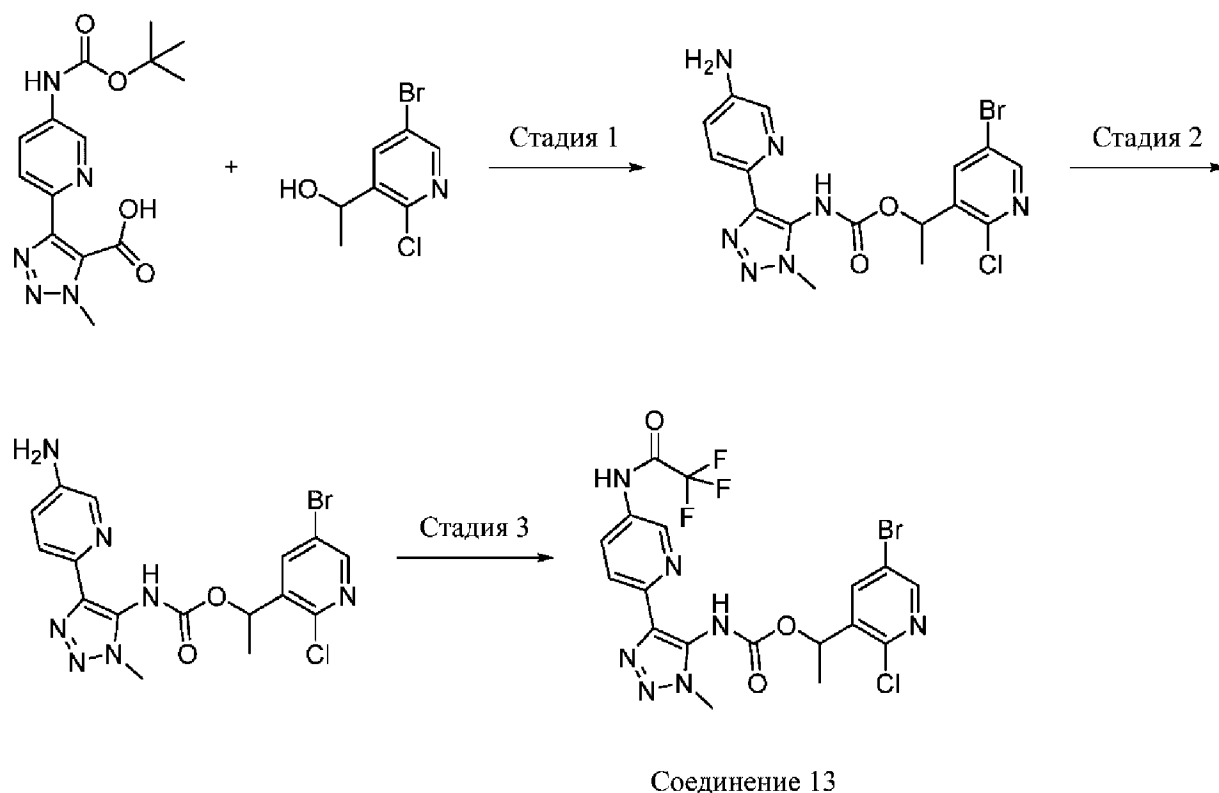
[0272] Трет-бутил (6-(5-(((1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамат (0,125 ммоль) собирали в 2 мл DCM и 2 мл трифторуксусной кислоты

(TFA). Перемешивали в течение 5 минут и затем концентрировали. Собирали в 15 мл дихлорэтана и снова концентрировали. Процедуру повторяли 2 раза и полученное масло оставляли в условиях высокого вакуума на ночь. Полученную соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты и 6-(5-(((1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-аминия использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3. 1-(5-Бром-2-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2,2,2-трифторацетидамо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 12)

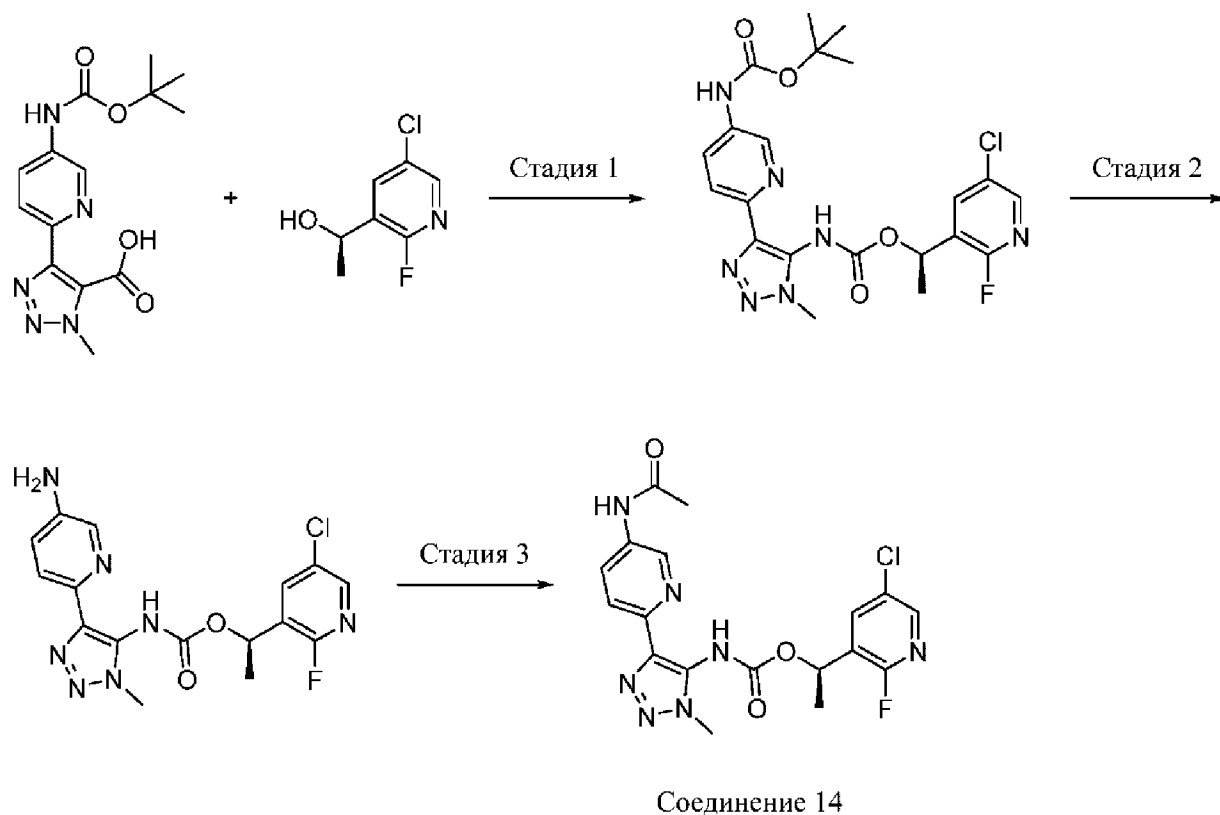
[0273] Соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты и 6-(5-(((1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-аминия (0,125 ммоль) собирали в 2 мл DCM и охлаждали до 0 °C. Этот раствор обрабатывали пиридином (0,36 ммоль) и метансульфоновым ангидридом (0,156 ммоль). Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и остаток собирали в MeCN и воду. В результате очистки посредством ОФ-ВЭЖХ получали 1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2,2,2-трифторацетидамо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат. (Соединение 12) (МС (m/z) 532,04 [M+H]⁺). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,08 (с, 1H), 9,85 (м, 1H), 8,37–8,32 (м, 1H), 7,95 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 1,77–1,38 (м, 3H).

Пример 36. Получение 1-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2,2,2-трифторацетидамо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 13)



[0274] Следуя процедуре, описанной в примере 35 для синтеза 1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этил(1-метил-4-(5-(2,2,2-трифторацетида)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя 1-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ол (0,143 ммоль) вместо 1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ола, получали 1-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)этил(1-метил-4-(5-(2,2,2-трифторацетида)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 13). (МС (m/z) 548,03 [M+H]⁺). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (с, 1Н), 9,94 (с, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,12 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1Н), 8,02 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 5,84 (с, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 1,58 (с, 3Н).

Пример 37. Получение (R)-1-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 14)



Стадия 1. (R)-1-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил(4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0275] Следуя процедуре, описанной в примере 35, стадия 1, для синтеза 1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2,2,2-трифторацетида)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (R)-1-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (0,43 ммоль) вместо 1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ола, получали (R)-1-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат. (МС (m/z) 492,03 [M+H]⁺).

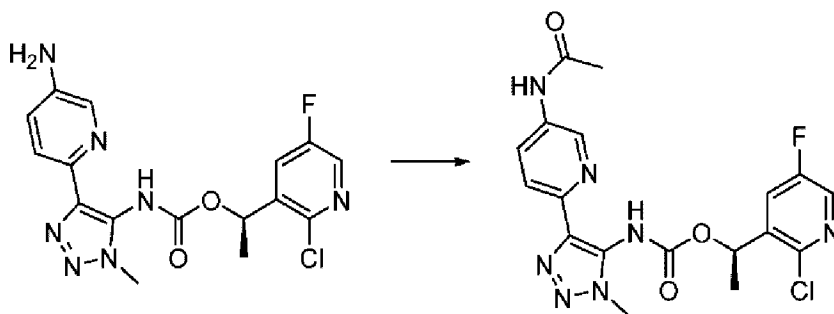
Стадия 2. (R)-1-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорид

[0276] Раствор (R)-1-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (0,193 ммоль) в 4 н. HCl в диоксане перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и помещали в вакуум на ночь с получением (R)-1-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида в виде масла.

Стадия 3. (R)-1-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 14)

[0277] Раствор (R)-1-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (0,193 ммоль) в 0,5 мл DCM обрабатывали пиридином (2,9 ммоль) и охлаждали до 0 °С. Добавляли ацетилхлорид (0,212 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 45 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с получением (R)-1-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (Соединение 14) (МС (m/z) 434,0 [M+H]⁺). Н ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 8,98–8,93 (м, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,27 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,24–8,14 (м, 1H), 8,04 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 9,0, 3,1, 0,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,62–1,55 (м, 3H).

Пример 38. Получение (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединения 15)

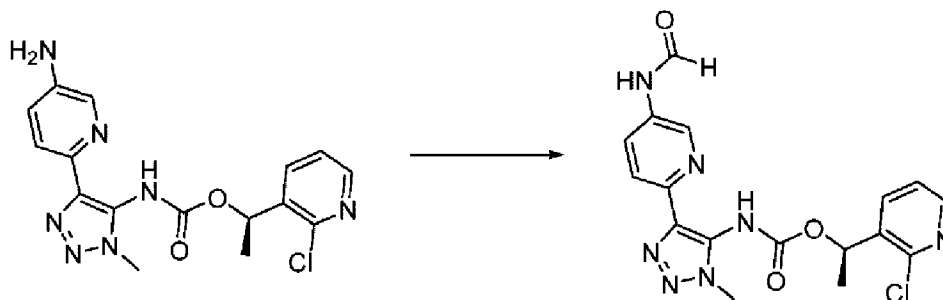


Соединение 15

[0278] Следуя процедуре, описанной в примере 39, стадия 3, для синтеза (R)-1-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (0,23 ммоль) вместо (R)-1-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, получали (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 15). (МС (m/z) 434,0 [M+H]⁺) Н ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ

8,98–8,93 (м, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,27 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,24–8,14 (м, 1H), 8,04 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 9,0, 3,1, 0,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,62–1,55 (м, 3H).

Пример 39. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-формамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 16)

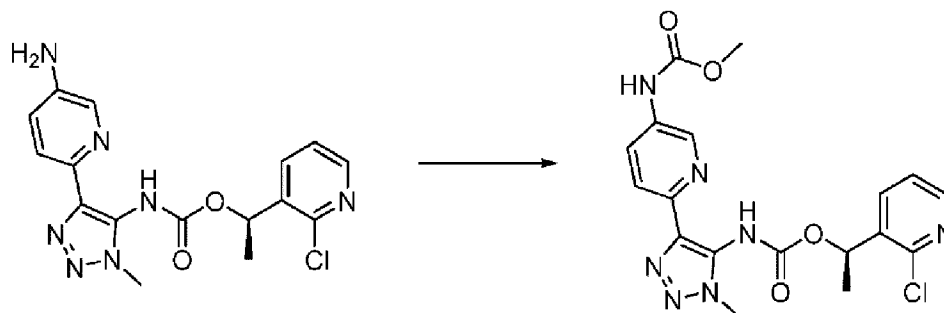


Промежуточное соединение 5A

Соединение 16

[0279] К уксусному ангидриду (3 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли муравьиную кислоту (5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к реакционной смеси добавляли (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорид (промежуточное соединение 5A) (0,37 ммоль) в ТГФ (0,33 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха и затем совместно выпаривали с толуолом. Остаток очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-формамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (Соединение 41) (МС (*m/z*) 402,0 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,89 (д, 1H), 8,37 (д, 2H), 8,19–8,03 (м, 1H), 8,02–7,89 (м, 1H), 7,80–7,59 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,00 (д, 3H), 1,63 (с, 3H).

Пример 40. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(метоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 17)

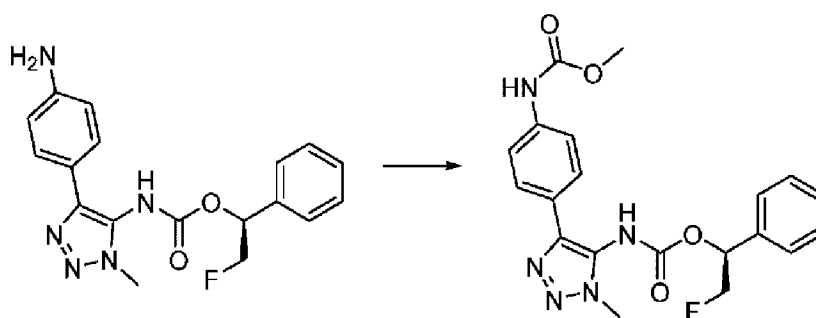


Промежуточное соединение 5A

Соединение 17

[0280] Гидрохлоридную соль (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5A) (0,78 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), пиридине (0,2 мл). По каплям добавляли хлорид метилхлорформата (0,14 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 минут реакционную смесь концентрировали и растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и 0,5 М водном растворе гидроксида натрия (2 мл) и энергично перемешивали в течение 10 минут. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(метоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (Соединение 17) (МС (m/z) 432,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,70 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13–7,92 (м, 2H), 7,87 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,21–5,92 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

Пример 41. Получение (S)-2-фтор-1-фенилэтил (4-(4-((метоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 18)

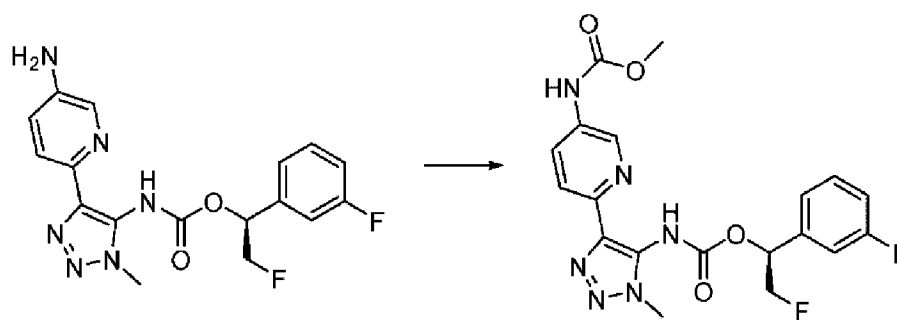


Промежуточное соединение 8D

Соединение 18

[0281] Следуя процедуре, описанной в примере 40 для синтеза (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((метоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (S)-2-фтор-1-фенилэтил(4-(4-аминофенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 8D) (0,06 ммоль) вместо (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил(4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, получали (S)-2-фтор-1-фенилэтил (4-(4-((метоксикарбонил)амино)фенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат. (Соединение 18) (МС (m/z) 414,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,87–6,82 (м, 9H), 6,03 (с, 1H), 4,81–4,56 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

Пример 42. Получение (S)-2-фтор-1-(3-фторфенил)этил (4-(5-(метоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 19)

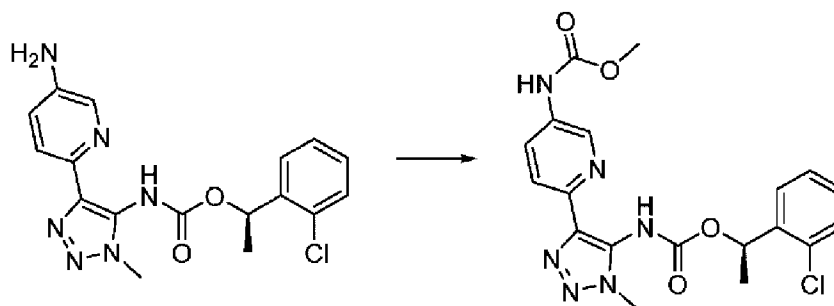


Промежуточное соединение 6B

Соединение 19

[0282] Следуя процедуре, описанной в примере 40 для синтеза (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(метоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (S)-2-фтор-1-(3-фторфенил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 6B) (0,05 ммоль) вместо (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, получали (S)-2-фтор-1-(3-фторфенил)этил (4-(5-((метоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат. (Соединение 19) (МС (m/z) 433,2 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,69 (с, 1H), 8,01 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,57–6,62 (м, 4H), 6,09–5,77 (м, 1H), 4,80–4,47 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

Пример 43. Получение (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-(5-((метоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 20)



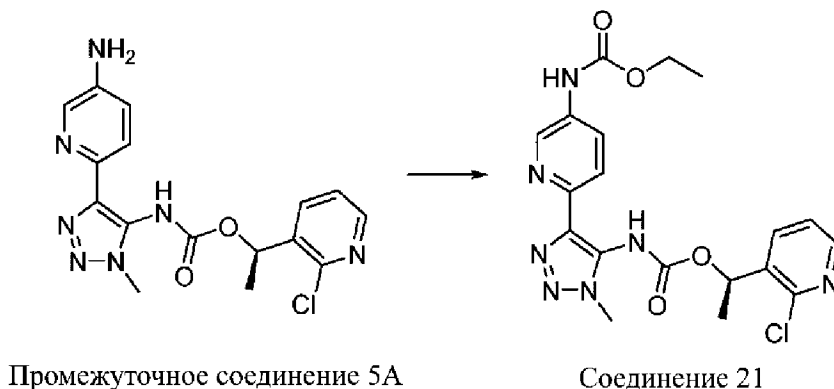
Промежуточное соединение 6A

Соединение 20

[0283] Следуя процедуре, описанной в примере 40 для синтеза (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(метоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 6A) (0,03 ммоль) вместо (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, получали (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-(5-((метоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 20). (МС (m/z) 431,2 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц,

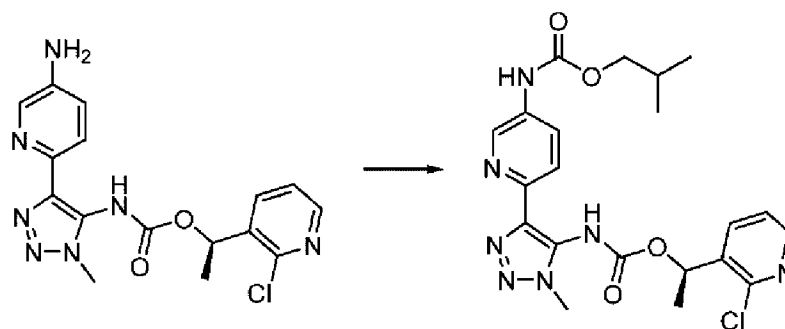
метанол- d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,02 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,74–7,00 (м, 4H), 6,14 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,42 (с, 3H).

Пример 44. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((этоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 21)



[0284] Гидрохлоридную соль (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5A) (0,10 ммоль) суспендировали в дихлорметане (1 мл), обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (30 мкл, 0,17 ммоль), а затем этилхлорформиатом (0,210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ и фракции сушили в лиофилизаторе. Лиофилизированное твердое вещество растворяли в метилтетрагидрофуране (1 мл) и обрабатывали 1 н. раствором гидроксида натрия (400 мкл). Реакционную смесь нагревали при 55 °С в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((этоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 21). (МС (m/z) 446,0 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,80 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,06 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,89 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,27 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 45. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(изобутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 22)

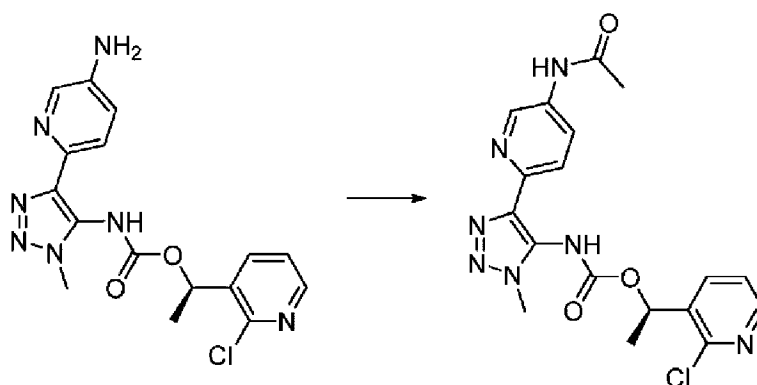


Промежуточное соединение 5A

Соединение 22

[0285] Следуя процедуре, описанной в примере 44 для синтеза (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((этоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя изобутилхлорформиат (0,2 ммоль) вместо метилхлорформиата, получали (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((изобутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 22). (МС (m/z) 474,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,84 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,90 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 4H), 2,04 (дк, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,03 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 46. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 23)



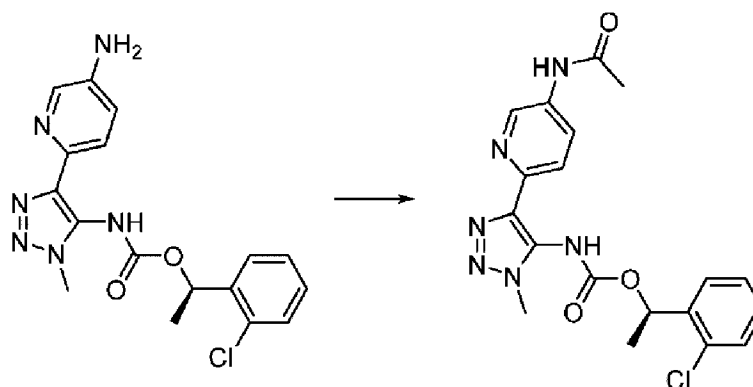
Промежуточное соединение 5A

Соединение 23

[0286] Гидрохлоридную соль (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5A) (0,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и пиридине (0,2 мл). По каплям добавляли ацетилхлорид (0,14 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь концентрировали и растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и 1 М водном растворе гидроксида натрия (2 мл) и энергично перемешивали в течение 10 минут. Реакцию гасили

насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (Соединение 23) (МС (m/z) 416,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,21–7,95 (м, 2H), 7,89 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

Пример 47. Получение (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 24)

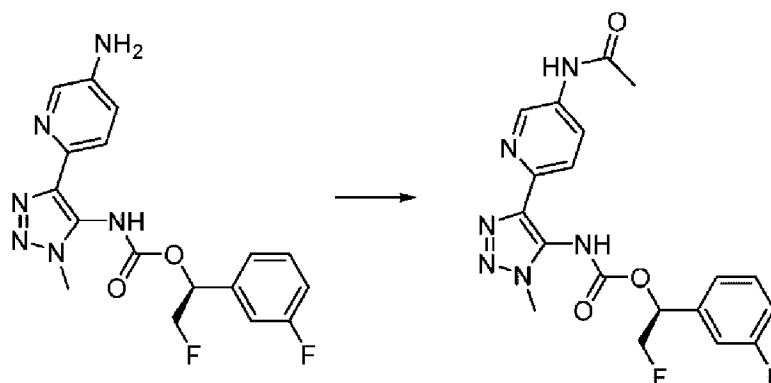


Промежуточное соединение 6A

Соединение 24

[0287] Следуя процедуре, описанной в примере 46 для синтеза (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 6A) (0,03 ммоль) вместо (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, получали (R)-1-(2-хлорфенил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 24). (МС (m/z) 415,2 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,10 (д, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,71–7,05 (м, 4H), 6,29–5,90 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,55 (с, 3H).

Пример 48. Получение (S)-2-фтор-1-(3-фторфенил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 25)

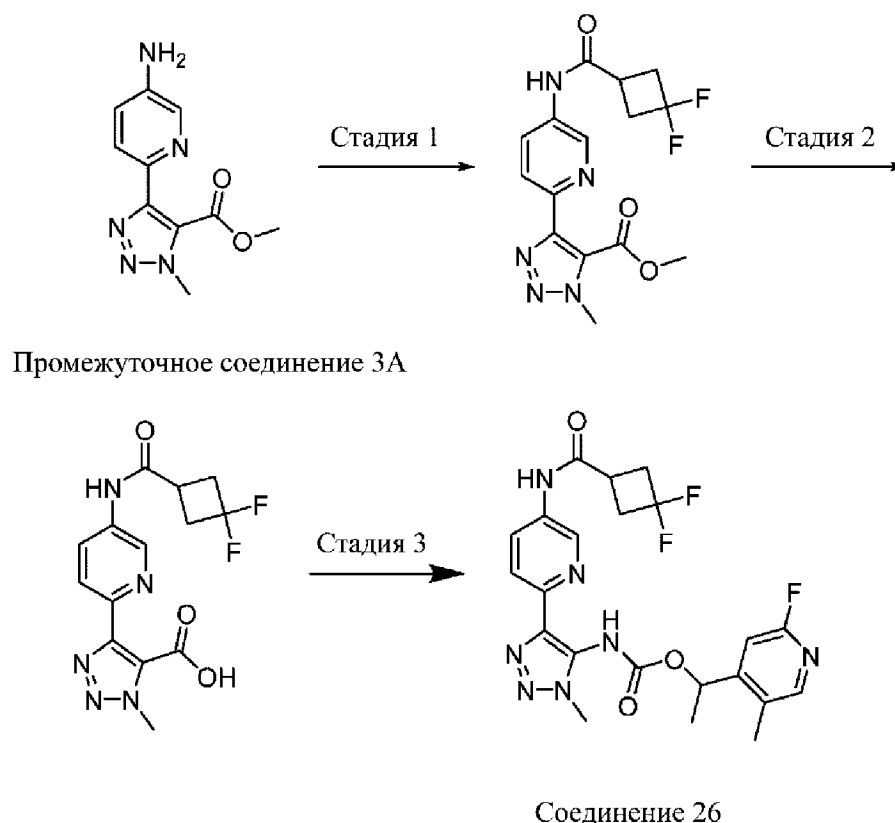


Промежуточное соединение 6B

Соединение 25

[0288] Следуя процедуре, описанной в примере 46 для синтеза (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (S)-2-фтор-1-(3-фторфенил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 6B) (0,05 ммоль) вместо (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, получали (S)-2-фтор-1-(3-фторфенил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат. (Соединение 25) (МС (m/z) 417,2 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,89 (с, 1H), 8,12 (дд, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,56–6,58 (м, 4H), 6,11–5,70 (м, 1H), 4,79–4,30 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

Пример 49. Получение 1-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)этил 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 26)



Стадия 1. Метил 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат

[0289] К смеси метил-4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата гидрохлорида (промежуточное соединение 3А) (4,3 ммоль) в смеси 5 : 1 DCM : пиридин (25 мл) добавляли 3,3-дифторциклобутан-1-карбоновую кислоту (5,1 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодинимида гидрохлорид (5,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли при магнитном перемешивании на 2 часа, после чего реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного метил 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата, который использовали непосредственно на следующей стадии.

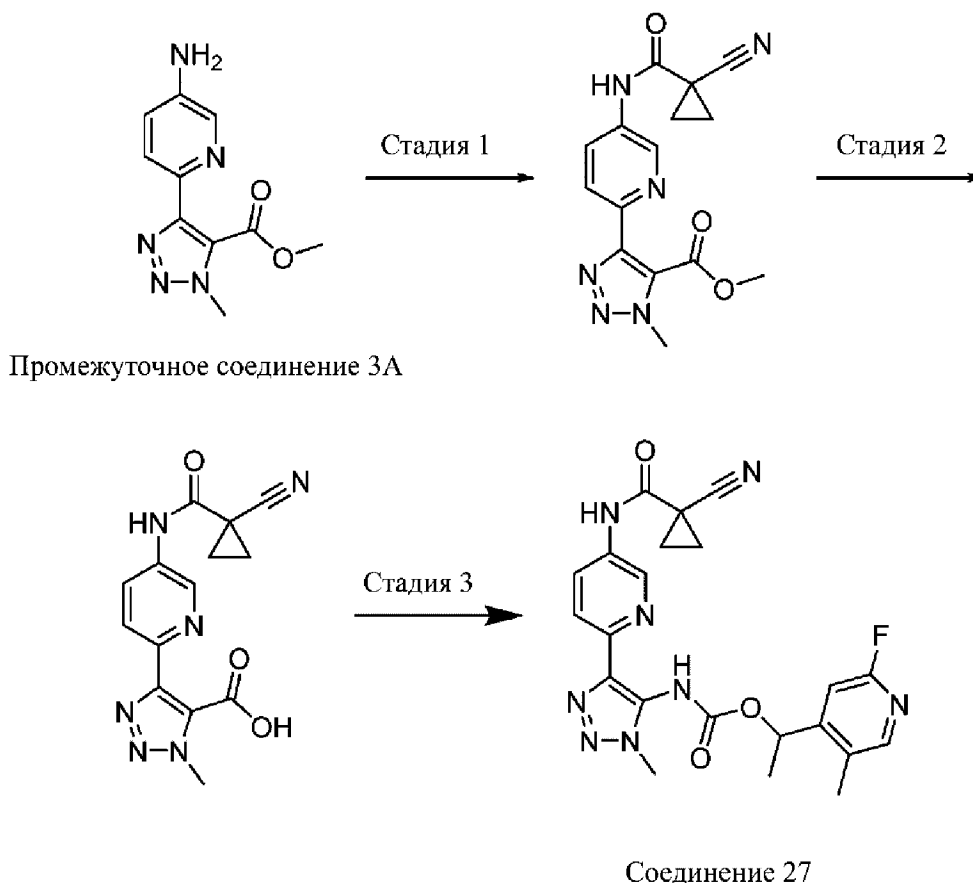
Стадия 2. 4-(5-(3,3-Дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

[0290] Неочищенный метил 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (4,3 ммоль) обрабатывали 2 М водным раствором NaOH (50 мл) и ТГФ (25 мл) и энергично перемешивали в течение 30 минут. Затем реакционную смесь обрабатывали конц. HCl, доведя до pH = 5. Осадок фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 1-(2-Фтор-5-метилпиридин-4-ил)этил (4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 26)

[0291] Раствор 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (0,0889 ммоль) в 100 мкл DMF обрабатывали 50% ТЗР в DMF (0,178 ммоль) TMS-N₃ (0,156 ммоль) и TEA (0,267 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли 1-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)этан-1-ол (0,156 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с получением 1-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)этил (4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединения 26). (МС (m/z) 490,04) [M+H]⁺ 1Н ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,00–8,89 (м, 1H), 8,88–8,75 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (ддт, J = 9,1, 5,8, 2,8 Гц, 1H), 8,07–7,97 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,90 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,18–3,06 (м, 1H), 3,02–2,79 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,10 (м, 1H), 1,53 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

Пример 50. Получение 1-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 27)



Стадия 1. Метил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат

[0292] Следуя процедуре, описанной в примере 49, стадия 1, для синтеза метил 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата, используя 1-цианоциклопропан-1-карбоновую кислоту (5,1 ммоль) вместо 3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты, получали метил-4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат.

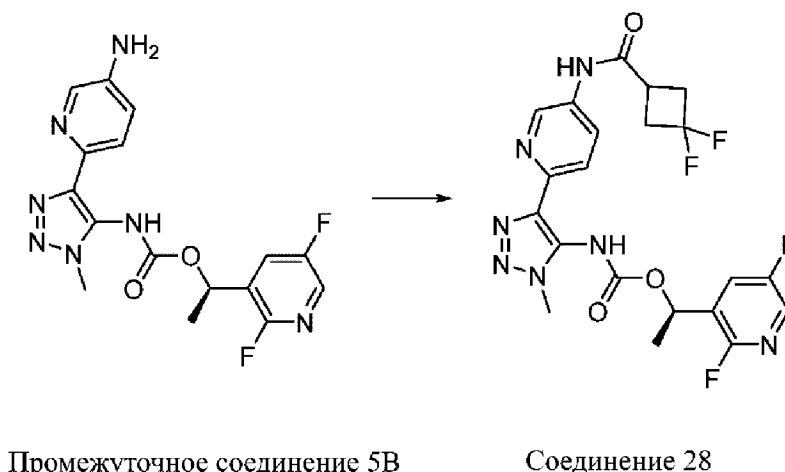
Стадия 2. 4-(5-(1-Цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

[0293] Следуя процедуре, описанной в примере 49, стадия 2, для синтеза 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты, используя метил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (5,1 ммоль) вместо метил 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилата, получали 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту.

Стадия 3. 1-(2-Фтор-5-метилпиридин-4-ил)этил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 27)

[0294] Следуя процедуре, описанной в примере 49, стадия 3, для синтеза 1-(2-фтор-5-метилпиридин-4-ил)этил 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (0,0961 ммоль) вместо 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты, получали 4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (соединение 27). (МС (m/z) 465,12 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,00–8,89 (м, 1H), 8,88–8,75 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (ддт, J = 9,1, 5,8, 2,8 Гц, 1H), 8,07–7,97 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,90 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,18–3,06 (м, 1H), 3,02–2,79 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,10 (м, 1H), 1,53 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

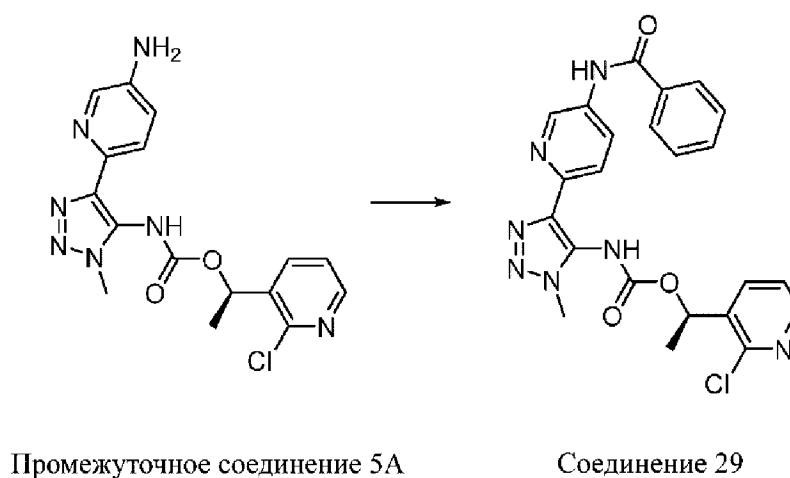
Пример 51. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 28)



[0295] К смеси (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5В) (0,07 ммоль) в пиридине (0,5 мл) добавляли 3,3-дифторциклобутанкарбонилхлорид (0,07 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 28). (МС (m/z) 494,1 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,79 (с, 1H), 8,21–7,67 (м, 4H), 5,95 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,21–3,05 (м, 1H), 3,05–2,68 (м, 4H), 1,62 (с, 3H).

Пример 52. Получение соединений 29–37

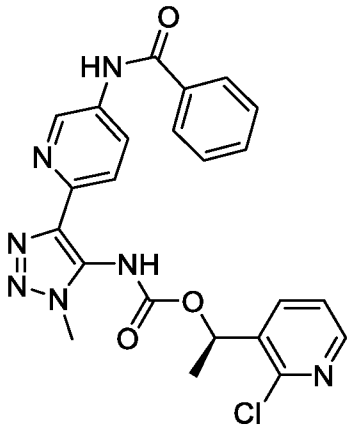
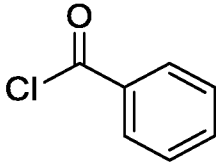
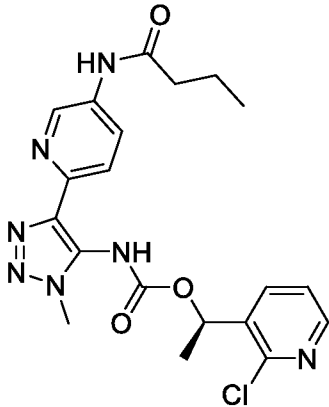
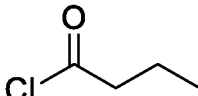
[0296] Соединения 29–37 по существу синтезировали в соответствии со схемой С, стадия 4. Например, (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-бензамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 29) получали следующим образом.

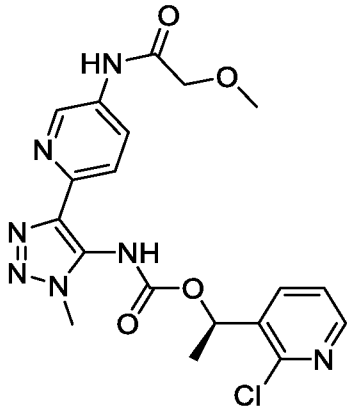
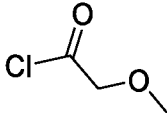
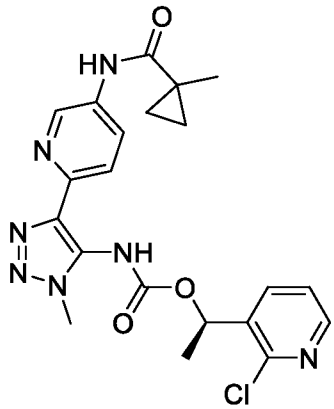
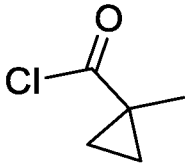


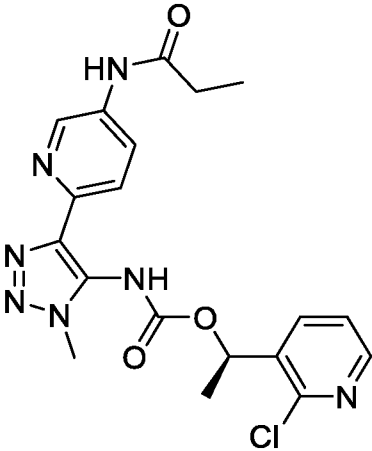
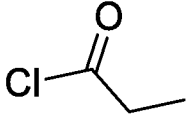
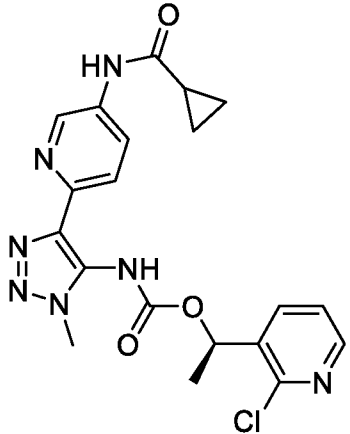
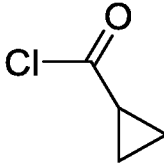
[0297] К смеси гидрохлорида (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5А) (0,07 ммоль) в пиридине (0,5 мл) добавляли бензоилхлорид (0,07 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-бензамидопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 29). (МС (m/z) 478,1 [M+H]⁺). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,02 (с, 1Н), 8,46–7,88 (м, 6Н), 7,88–7,01 (м, 4Н), 6,09 (к, J = 6,6 Гц, 1Н), 3,99 (с, 3Н), 1,62 (с, 3Н).

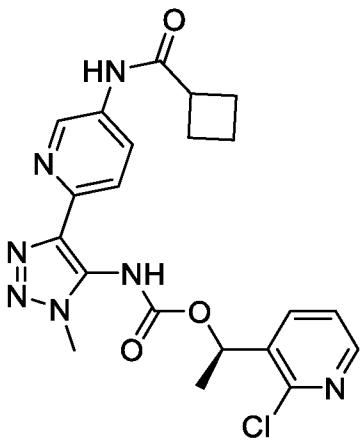
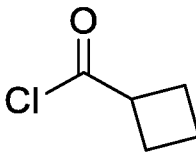
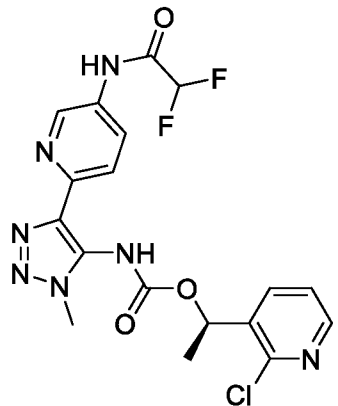
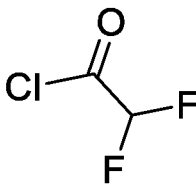
[0298] Соединения 30–37 (таблица 1) получали в соответствии со схемой С, стадия 4, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5А) (пример 21) с реагентом, указанным в таблице 1, в соответствии с общим процессом, описанным для соединения 29.

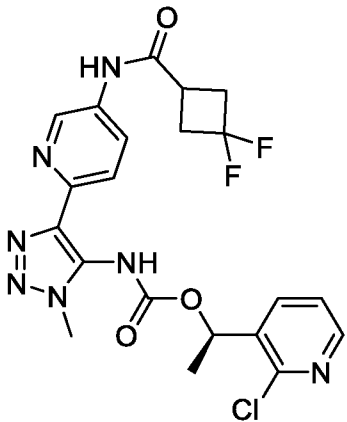
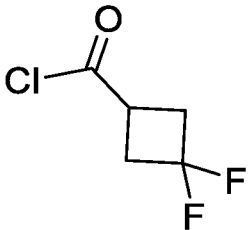
Таблица 1. Соединения, полученные в соответствии со схемой С, стадия 4

Соединение №	Структура	Реагент	ЖХМС m/z	¹ H ЯМР
Соединение 29 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-бензамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			478,1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,02 (с, 1H), 8,46–7,88 (м, 6H), 7,88–7,01 (м, 4H), 6,09 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).
Соединение 30 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-бутирамидопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			444,1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,53–7,71 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,43 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,88–1,23 (м, 5H), 1,05 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

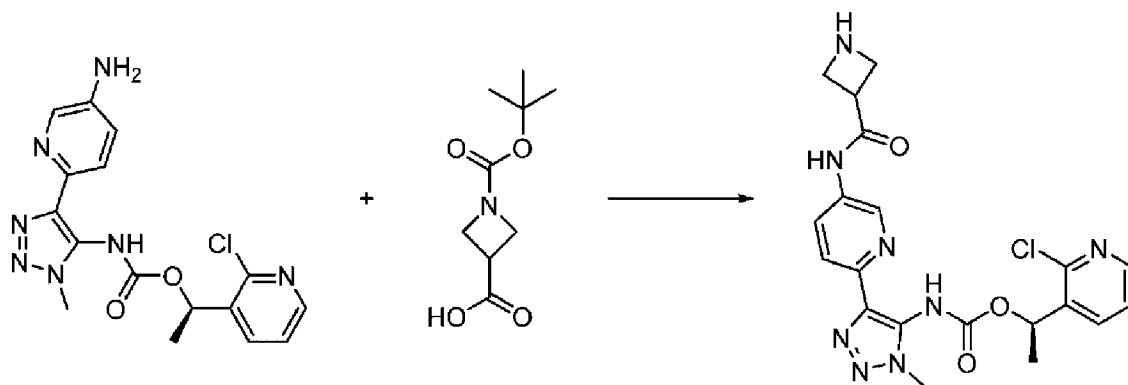
<i>Соединение 31</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-метоксиацетидамино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			446,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,92 (с, 1H), 8,51–7,79 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,12 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 3,99 (д, J = 2,6 Гц, 3H), 3,54 (д, J = 2,5 Гц, 3H), 1,90–1,23 (м, 3H).
<i>Соединение 32</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			456,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,53–7,69 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,51 (с, 6H), 1,27 (к, J = 3,8 Гц, 2H), 0,82–0,73 (м, 2H).

Соединение 33 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-пропионамидопиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			430,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,49–7,71 (м, 4H), 7,44 (дд, J = 7,7, 4,7 Гц, 1H), 6,08 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,47 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,84–1,38 (м, 3H), 1,25 (т, J = 7,6 Гц, 3H).
Соединение 34 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			442,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,53–7,73 (м, 4H), 7,44 (дд, J = 7,7, 4,7 Гц, 1H), 6,08 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,83 (тт, J = 7,9, 4,6 Гц, 1H), 1,78–1,35 (м, 3H), 0,98 (ддт, J = 34,8, 8,0, 2,9 Гц, 4H).

Соединение 35 (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(циклобутанкарбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			456,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,55–7,76 (м, 4H), 7,44 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,08 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,51–2,33 (м, 2H), 2,26 (дддд, J = 10,2, 8,6, 6,8, 3,3 Гц, 2H), 2,17–2,02 (м, 1H), 2,02–1,88 (м, 1H), 1,57 (д, J = 31,9 Гц, 3H).
Соединение 36 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2,2-дифторацетамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			452,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,93 (с, 1H), 8,43–7,72 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,52–5,83 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 1,58 (д, J = 26,9 Гц, 3H).

<i>Соединение 37</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1- карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1- метил-1H-1,2,3-триазол-5- ил)карбамат			492,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,53–7,72 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,07 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,15 (пд, J = 8,4, 3,2 Гц, 1H), 3,05–2,69 (м, 4H), 1,61 (с, 3H).

Пример 53. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(азетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 38)



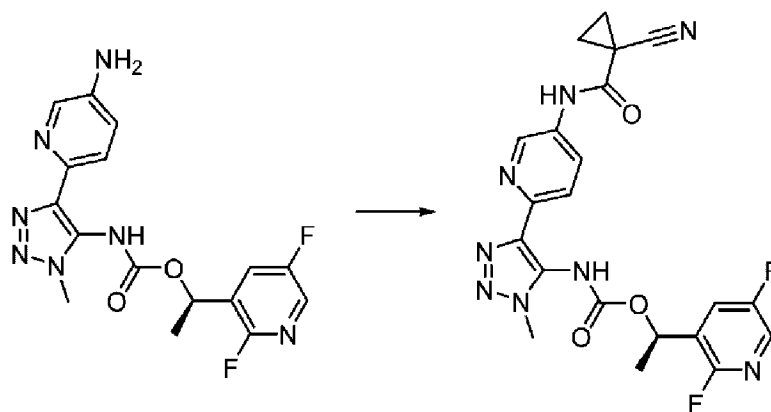
Промежуточное соединение 5A

Соединение 38

[0299] К смеси (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (промежуточное соединение 5A) (0,06 ммоль) в пиридине (0,5 мл) добавляли 1-Вос-азетидин-3-карбоновую кислоту (0,067 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодинида гидрохлорид (0,064 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего концентрировали в вакууме и добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 0,5 ч, после чего добавляли воду (1 мл) и пиридин (0,5 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(азетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 38). (МС (m/z) 457,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,61–7,76 (м, 4H), 7,59 (д, J = 90,0 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,53–4,18 (м, 4H), 4,00 (с, 3H), 3,87 (тт, J = 8,9, 7,1 Гц, 1H), 1,66 (д, J = 36,7 Гц, 3H).

Пример 54. Получение соединений 39–184 и 195–296

[0300] Соединения 39–184 и 195–296 по существу синтезировали в соответствии со схемой С, стадия 4. Например, (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 39) получали следующим образом.

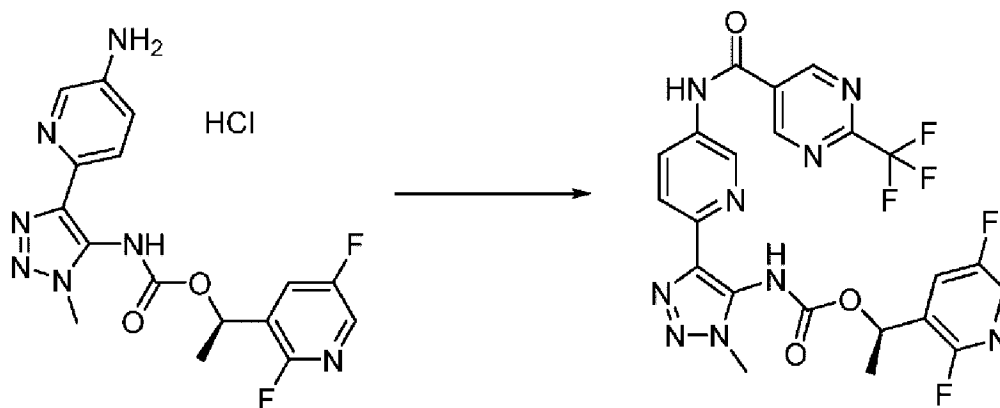


Промежуточное соединение 5B

Соединение 39

[0301] К смеси (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (промежуточное соединение 5A) (0,06 ммоль) в пиридине (0,5 мл) добавляли 1-цианоциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,067 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,067 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 39). (МС (m/z) 469,1 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,79 (с, 1H), 8,33–7,46 (м, 4H), 5,95 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,82–1,36 (м, 7H).

[0302] Соединения 40–160 и 195–206 (таблица 2) получали в соответствии со схемой С, стадия 4, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, промежуточного соединения 5A (пример 21), с реагентом, указанным в таблице 2 вместо 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты, в соответствии с общим процессом, описанным для соединения 39.

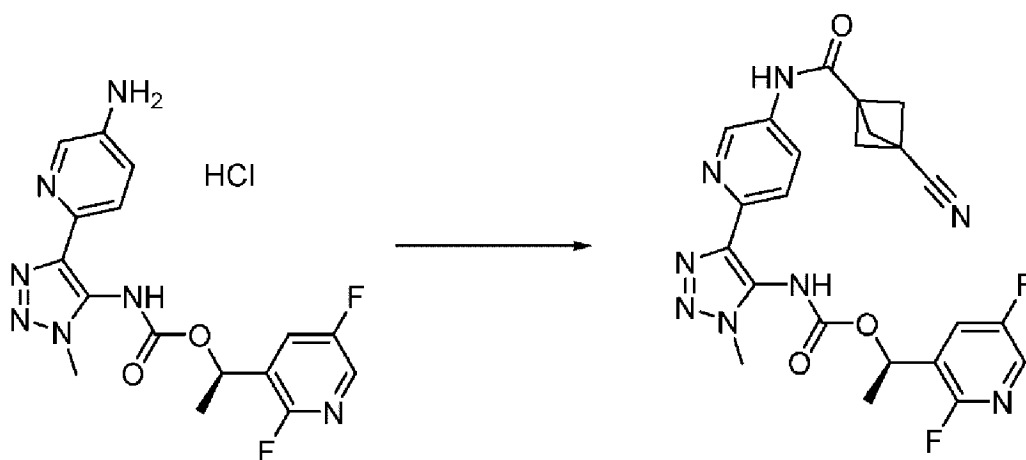


Соединение 251

[0303] К смеси (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (промежуточное соединение 5A) (0,073 ммоль) в пиридине (1,0 мл) добавляли 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (0,082 ммоль) и N-этил-N'-(3-

диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид (0,087 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 251). (МС (m/z) 550,0 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,47 (с, 2H), 8,95 (с, 1H), 8,25 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,95 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

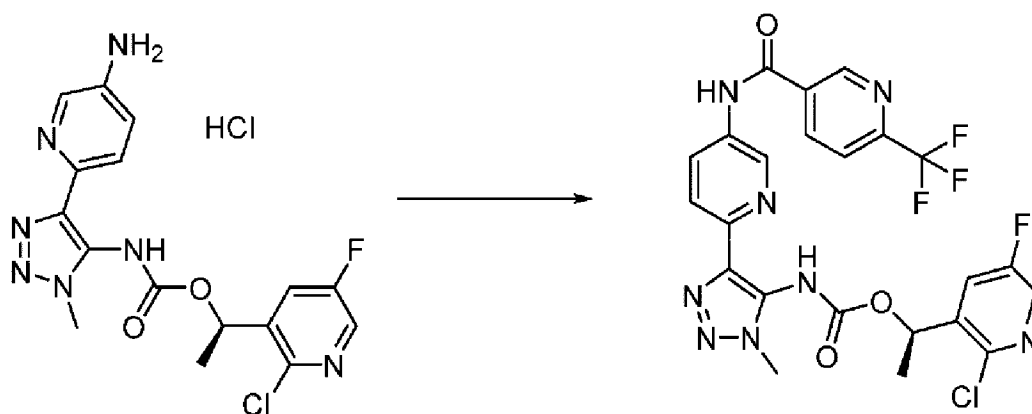
[0304] Соединения 161–165 и 207–284 (таблица 2) получали аналогичным образом в соответствии со схемой С, стадия 4, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, промежуточного соединения 5В (пример 22), с реагентом, указанным в таблице 2, вместо 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты в соответствии с общим процессом, описанным для соединения 39.



Соединение 162

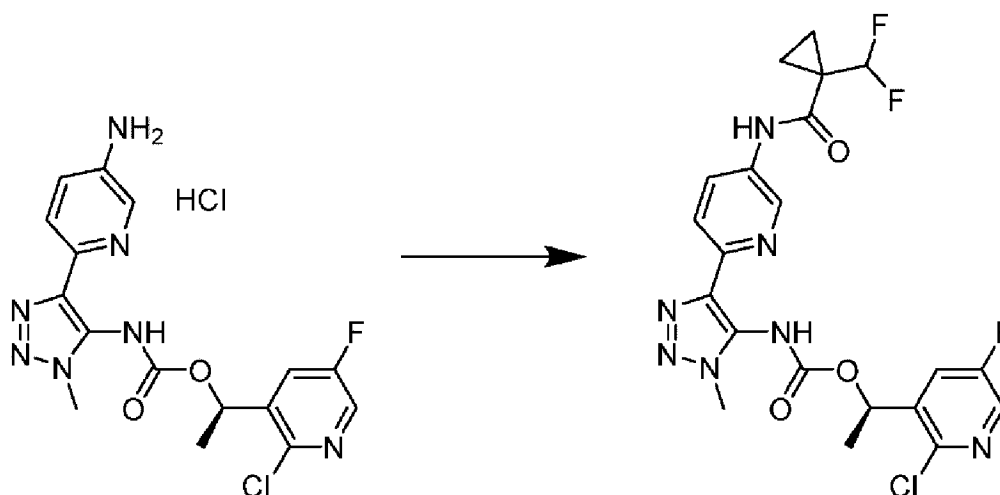
[0305] К смеси (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (промежуточное соединение 5В) (0,073 ммоль) в пиридине (0,5 мл) добавляли 3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (0,080 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид (0,080 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил(4-(5-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 162). ЖХМС ((m/z) 495,175 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (с, 1H), 8,22–7,58 (м, 4H), 5,94 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,64 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).

[0306] Соединения 166–168, 285 и 288–290 (таблица 2) получали аналогичным образом в соответствии со схемой С, стадия 4, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил(4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, промежуточного соединения 5С (пример 23), с реагентом, указанным в таблице 2, вместо 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты в соответствии с общим процессом, описанным для соединения 39.



Соединение 288

[0307] К смеси (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (промежуточное соединение 5C) (0,070 ммоль) в пиридине (1,0 мл) добавляли 6-(трифторметил)никотиновую кислоту (0,077 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид (0,084 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, затем добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 288). (МС (m/z) 565,0 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,26 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,64–8,52 (м, 1H), 8,34–8,15 (м, 2H), 8,11–7,68 (м, 3H), 6,03 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).



Соединение 166

[0308] К смеси (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (промежуточное соединение 5C) (0,054 ммоль) в пиридине (2,0 мл) добавляли 1-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновую кислоту (0,081 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид (0,107 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, концентрировали и очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-

1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 166). (МС (m/z) 510,15 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,86 (ус, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,42 (ус, 1H), 8,10–7,82 (м, 3H), 6,58 (т, $J = 56,9$ Гц, 1H), 5,83 (ус, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,57 (ус, 3H), 1,43–1,27 (м, 2H), 1,24–1,03 (м, 2H).

[0309] Соединения 169–174 и 290–296 (таблица 2) получали аналогичным образом в соответствии со схемой С, стадия 4, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, промежуточное соединение 5D (пример 24), с реагентом, указанным в таблице 2, вместо 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты в соответствии с общим процессом, описанным для соединения 39.

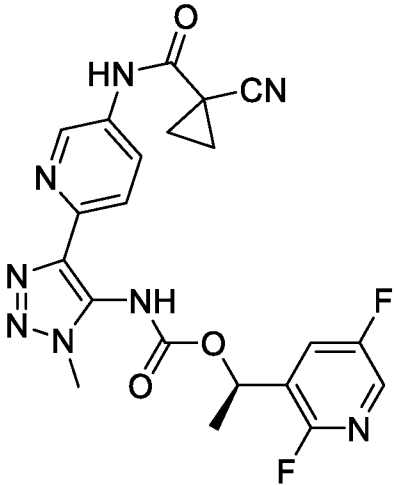
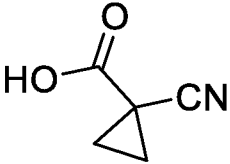
[0310] Соединения 175–180 (таблица 2) получали аналогичным образом в соответствии со схемой С, стадия 4, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, промежуточное соединение 5E (пример 25), с реагентом, указанным в таблице 2, вместо 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты в соответствии с общим процессом, описанным для соединения 39.

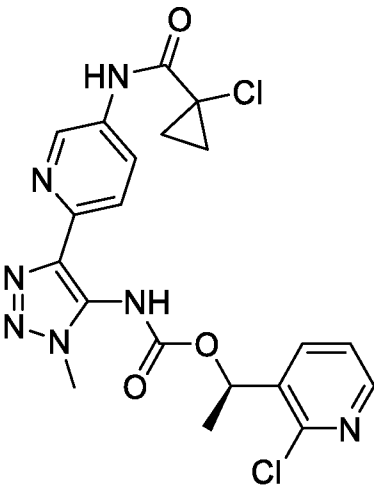
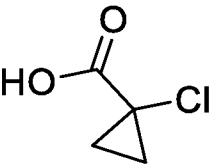
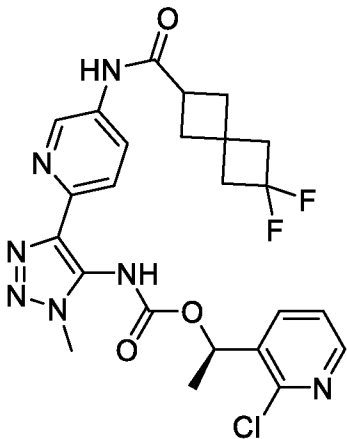
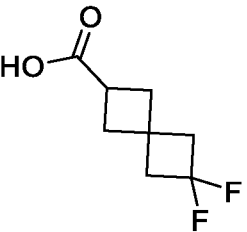
[0311] Соединения 181–182 (таблица 2) получали аналогичным образом в соответствии со схемой С, стадия 4, приведения во взаимодействие 1-(2-хлор-6-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, промежуточного соединения 5F (пример 34), с реагентом, указанным в таблице 2, вместо 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты в соответствии с общим процессом, описанным для соединения 39.

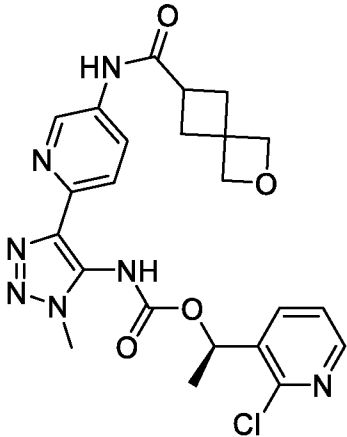
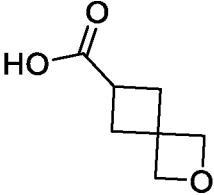
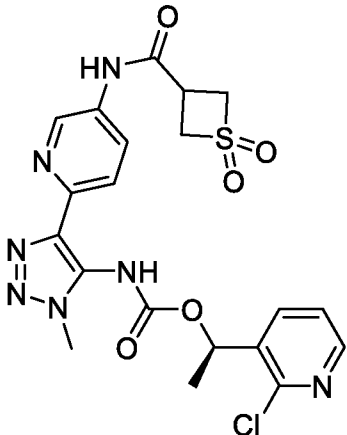
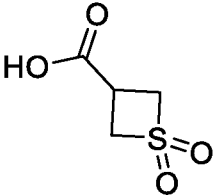
[0312] Соединения 183–184 (таблица 2) получали аналогичным образом в соответствии со схемой С, стадия 4, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, промежуточного соединения 7B (пример 18), с реагентом, указанным в таблице 2, вместо 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты в соответствии с общим процессом, описанным для соединения 39.

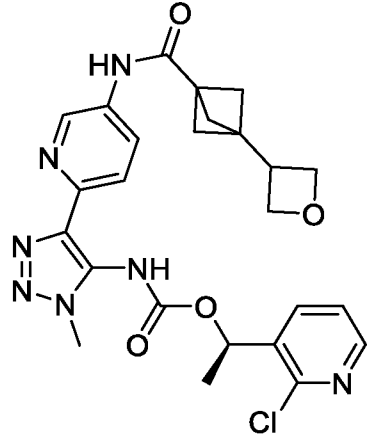
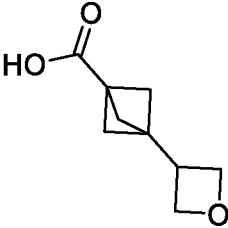
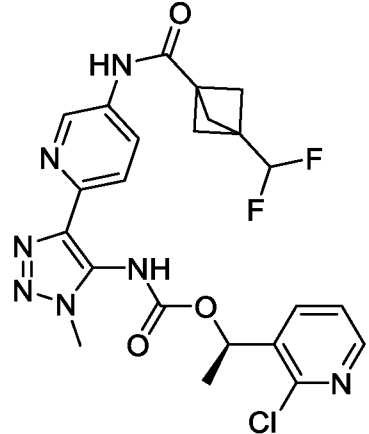
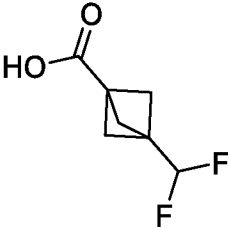
[0313] Соединения 201–204, 245–246 и 265–270 (таблица 2) получали с использованием рацемических смесей реагентов, перечисленных в таблице 2, и очищали посредством хиральной СФХ с получением отдельных стереоизомеров.

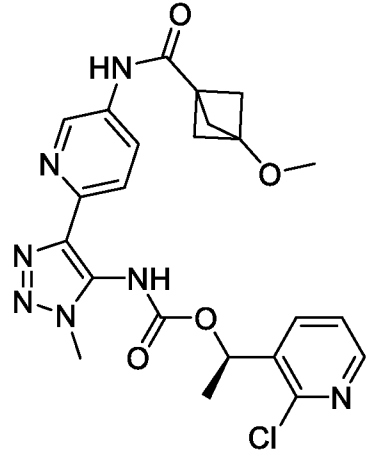
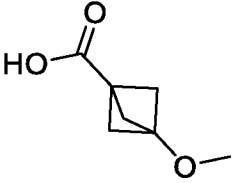
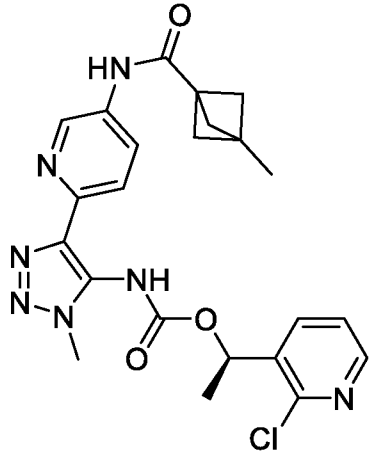
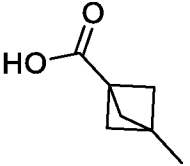
Таблица 2. Соединения, полученные в соответствии со схемой С, стадия 4

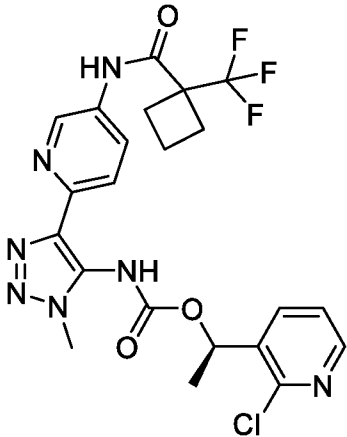
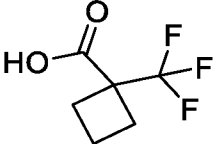
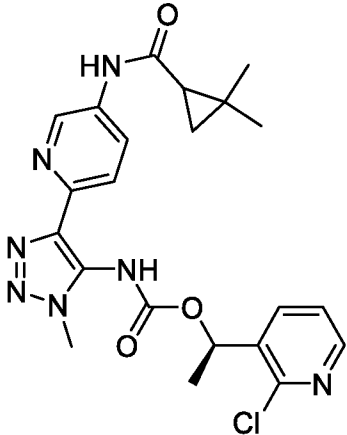
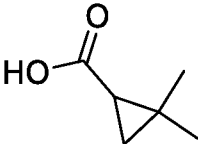
Соединение №	Структура	Реагент	ЖХМС m/z	1H ЯМР
Соединение 39 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			469,1	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,79 (с, 1H), 8,33–7,46 (м, 4H), 5,95 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,82–1,36 (м, 7H).

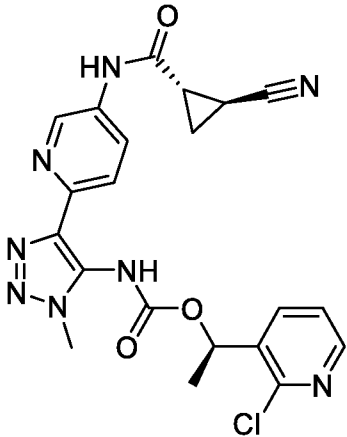
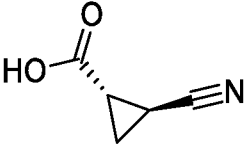
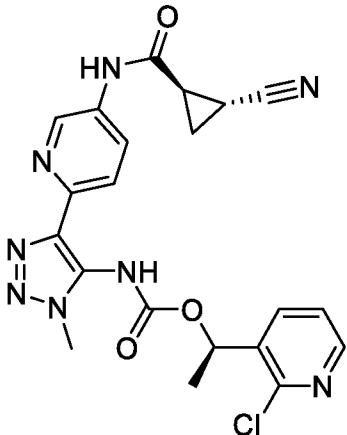
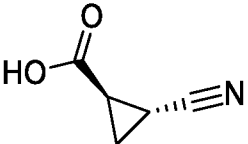
<i>Соединение 40</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-хлорциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			476,3	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,87 (с, 1H), 8,48–7,76 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,76–1,70 (м, 2H), 1,64 (д, J = 28,0 Гц, 3H), 1,46–1,38 (м, 2H).
<i>Соединение 41</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6,6-дифтороспиро[3.3]гептан-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			532,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,54–7,71 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,07 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,26 (п, J = 8,4 Гц, 1H), 2,69 (тд, J = 12,2, 2,6 Гц, 2H), 2,64–2,45 (м, 4H), 2,45–2,31 (м, 2H), 1,61 (с, 3H).

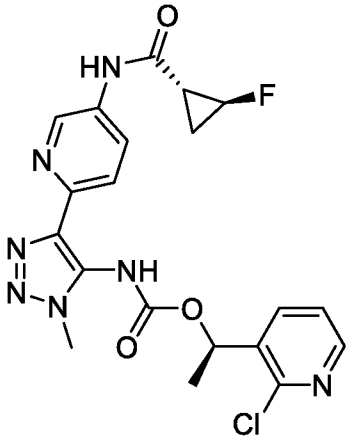
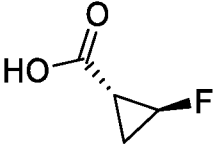
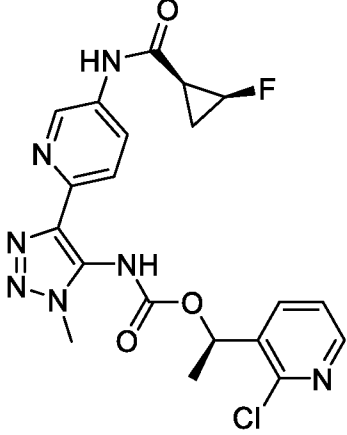
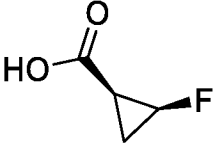
Соединение 42 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-окспиро[3.3]гептан-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			498,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (с, 1H), 8,52–7,74 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,11 (п, J = 7,9 Гц, 1H), 2,56 (д, J = 8,0 Гц, 4H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 43 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1,1-диоксидтистан-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			506,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,48–7,73 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,07 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,63–4,45 (м, 2H), 4,45–4,25 (м, 2H), 3,55 (тт, J = 9,8, 7,6 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H).

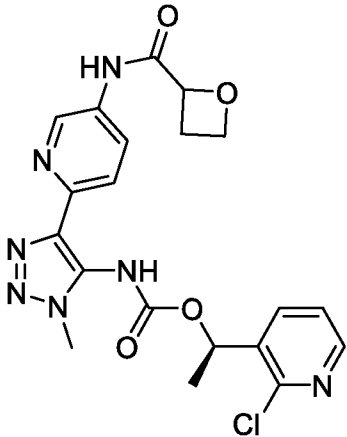
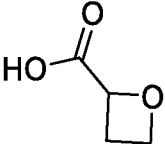
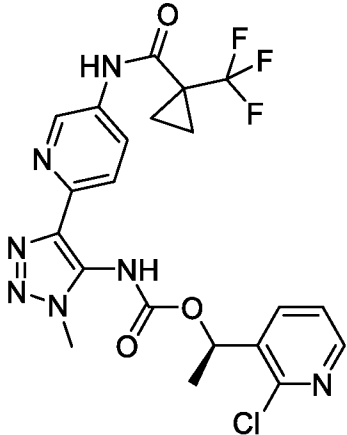
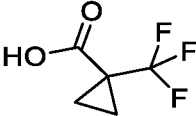
Соединение 44 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-(оксетан-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			524,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,92 (с, 1H), 8,46–7,70 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,81 (дд, J = 7,9, 6,0 Гц, 2H), 4,52 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,18 (тт, J = 8,0, 5,9 Гц, 1H), 2,15 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 45 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-(дифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			518,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,91 (с, 1H), 8,53–7,79 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,25–5,60 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,26 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).

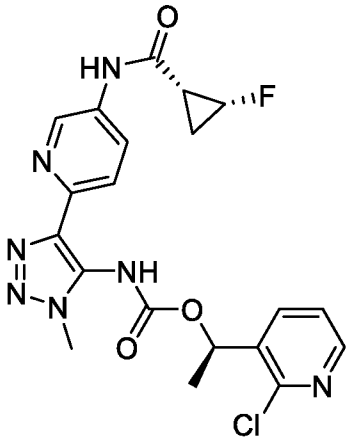
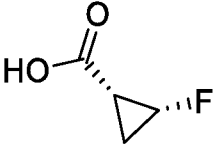
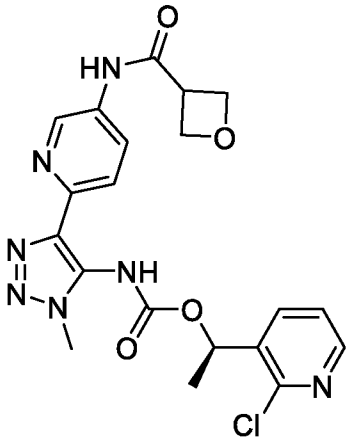
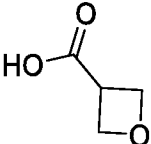
Соединение 46 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			498,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,90 (с, 1H), 8,47–7,76 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,28 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 47 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			482,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,90 (с, 1H), 8,48–7,71 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1,61 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

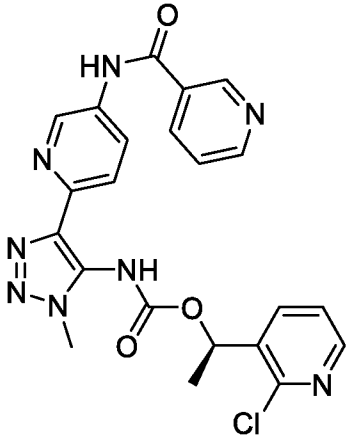
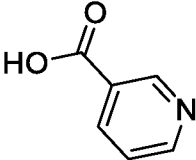
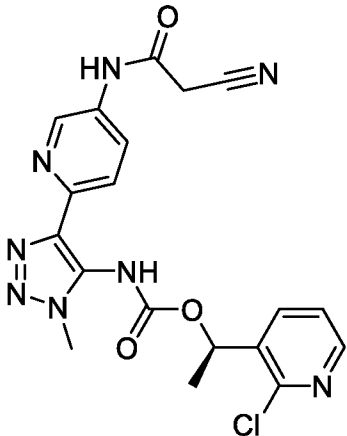
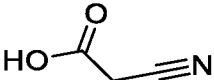
Соединение 48 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			524,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,90 (с, 1H), 8,46–7,74 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,90–2,69 (м, 2H), 2,60 (ддт, J = 9,5, 7,7, 5,7 Гц, 2H), 2,20–1,96 (м, 2H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 49 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2,2-диметилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			470,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,43–7,68 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,82–1,43 (м, 4H), 1,30–1,21 (м, 6H), 1,21–1,16 (м, 1H), 0,90 (дд, J = 7,9, 4,3 Гц, 1H).

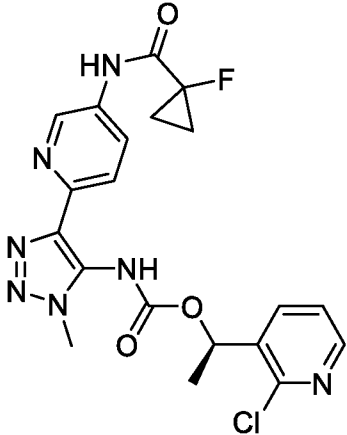
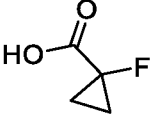
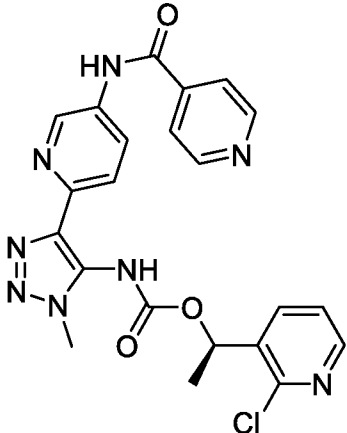
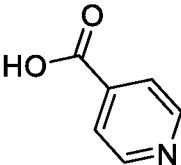
Соединение 50 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2S)-2-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			467,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,55–7,00 (м, 5H), 6,08 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,48 (ддд, J = 8,6, 5,9, 4,2 Гц, 1H), 2,23–2,03 (м, 1H), 1,58 (дддд, J = 14,8, 8,6, 6,0, 4,6 Гц, 5H).
Соединение 51 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			467,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,52–7,18 (м, 5H), 6,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,48 (ддд, J = 8,6, 5,9, 4,3 Гц, 1H), 2,24–2,02 (м, 1H), 1,59 (дддд, J = 16,1, 8,5, 6,0, 4,6 Гц, 5H).

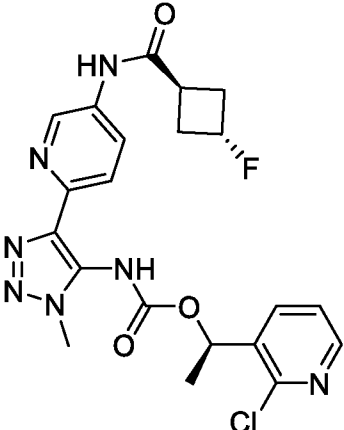
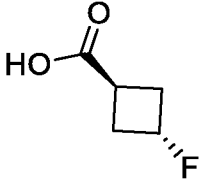
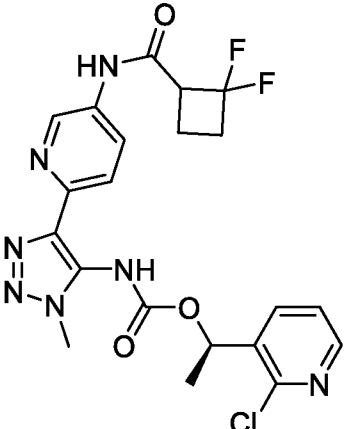
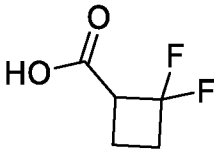
Соединение 52 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			460,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,82 (с, 1H), 8,48–7,73 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,96 (ддд, J = 6,2, 3,3, 1,6 Гц, 1H), 2,29 (дддд, J = 17,3, 10,5, 6,6, 1,6 Гц, 1H), 1,91–1,15 (м, 5H).
Соединение 53 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			460,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,61–7,72 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,97 (тд, J = 6,2, 3,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,09–2,01 (м, 1H), 1,82 (дтд, J = 23,0, 7,1, 3,7 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,23 (дддд, J = 12,7, 9,2, 7,0, 6,0 Гц, 1H).

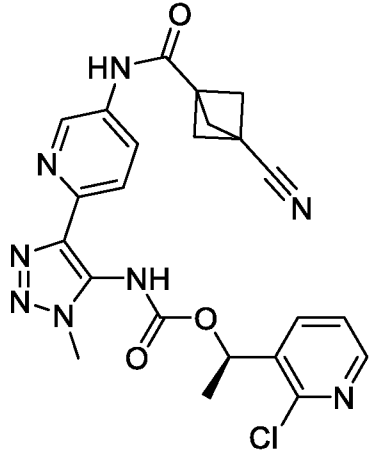
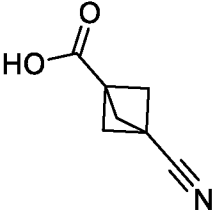
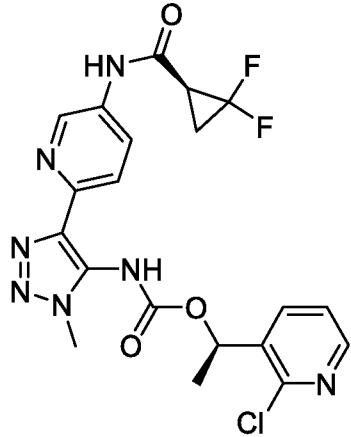
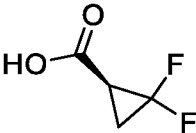
<i>Соединение 54</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(оксетан-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			458,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,96 (с, 1H), 8,48–7,77 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 5,21 (дд, J = 9,2, 6,7, 0,8 Гц, 1H), 4,86–4,73 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,14 (дтд, J = 11,5, 8,9, 6,5 Гц, 1H), 2,79 (дтд, J = 11,4, 9,2, 6,9, 2,6 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H).
<i>Соединение 55</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			510,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,58–7,72 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,92–1,16 (м, 7H).

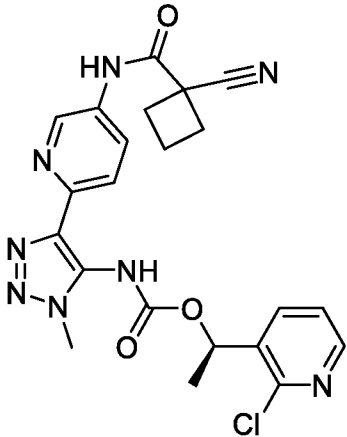
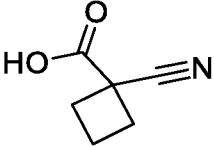
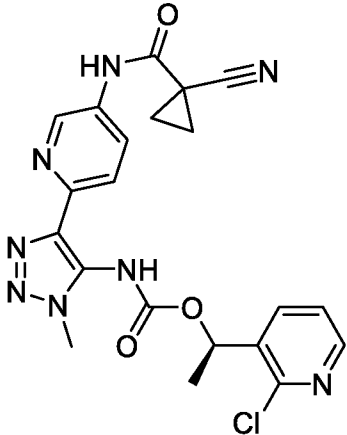
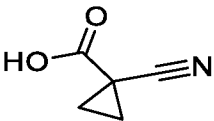
Соединение 56 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			460,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,87 (с, 1H), 8,51–7,71 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,98 (тд, J = 6,2, 3,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,11–2,01 (м, 1H), 1,82 (дтд, J = 23,0, 7,1, 3,7 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,23 (ддд, J = 12,8, 9,3, 7,0, 6,0 Гц, 1H).
Соединение 57 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(оксетан-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			458,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,53–7,77 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,92 (к, J = 6,2, 4,3 Гц, 4H), 4,02 (д, J = 30,2 Гц, 4H), 1,58 (д, J = 28,0 Гц, 3H).

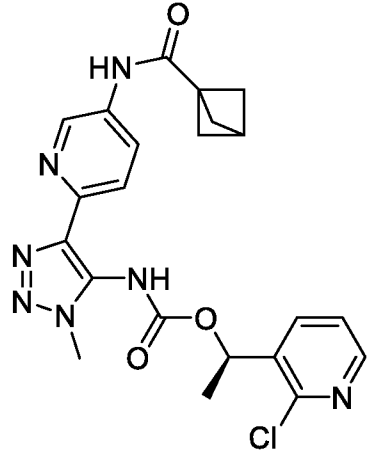
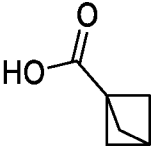
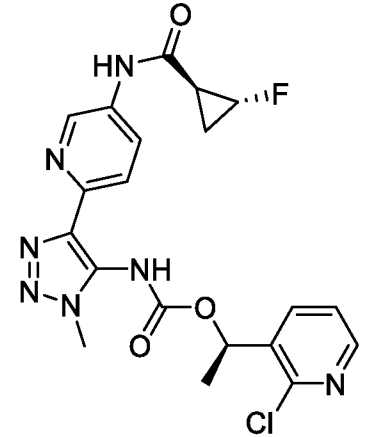
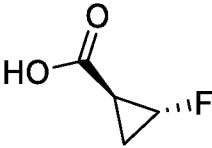
Соединение 58 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(никотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			479,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,16 (дд, J = 2,3, 0,9 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,77 (дд, J = 4,9, 1,6 Гц, 1H), 8,42 (дд, J = 8,0, 2,3, 1,6 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,25–7,83 (м, 3H), 7,64 (дд, J = 8,0, 4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,09 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).
Соединение 59 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-цианоацетамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			441,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,82 (с, 1H), 8,52–7,74 (м, 4H), 7,44 (дд, J = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 6,08 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 1,95–1,09 (м, 3H).

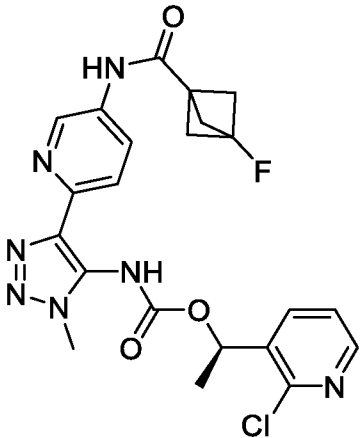
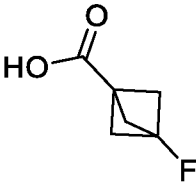
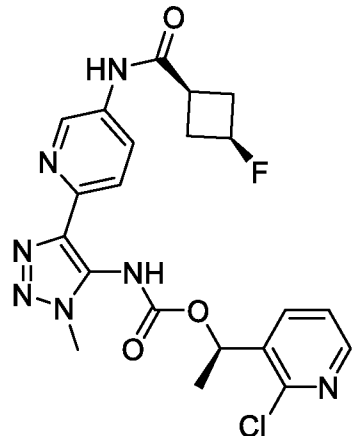
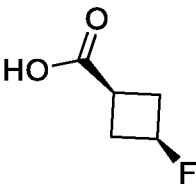
Соединение 60 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			460,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,93 (с, 1H), 8,57–7,74 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,84–1,34 (м, 7H).
Соединение 61 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил(4-(5-(изоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			479,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,02 (с, 1H), 8,87–8,70 (м, 2H), 8,48–7,77 (м, 6H), 7,49 (с, 1H), 6,09 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).

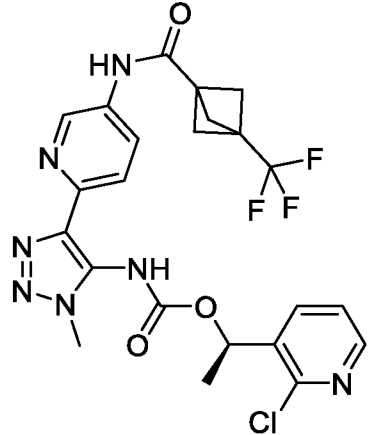
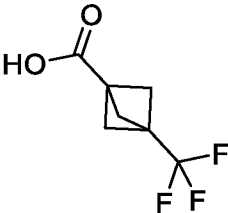
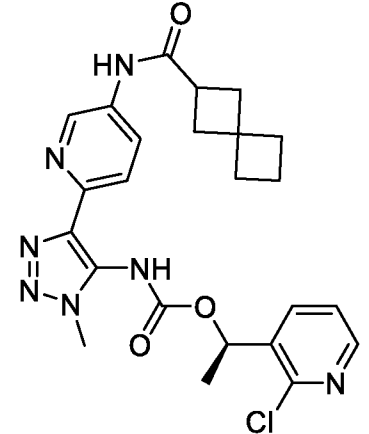
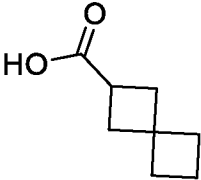
Соединение 62 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			474,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,50–7,77 (м, 4H), 6,08 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 5,48–5,07 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,78–2,38 (м, 4H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 63 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2,2-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			492,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,57–7,73 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,93–3,77 (м, 1H), 2,64 (ддд, J = 13,4, 11,8, 9,3, 7,6 Гц, 2H), 2,33 (тт, J = 12,0, 7,6 Гц, 1H), 2,11–2,00 (м, 1H), 1,61 (с, 3H).

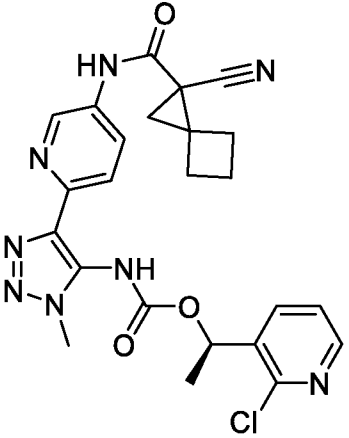
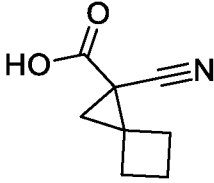
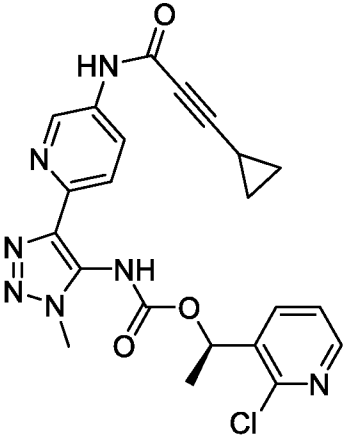
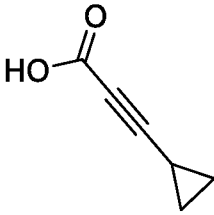
Соединение 64 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			493,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,51–7,74 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,07 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,64 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 65 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			478,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,53–7,74 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 2,76 (ддд, J = 13,1, 10,8, 7,7 Гц, 1H), 2,16 (дтд, J = 12,7, 7,7, 6,1 Гц, 1H), 1,90 (дддд, J = 12,6, 10,8, 7,8, 4,9 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H).

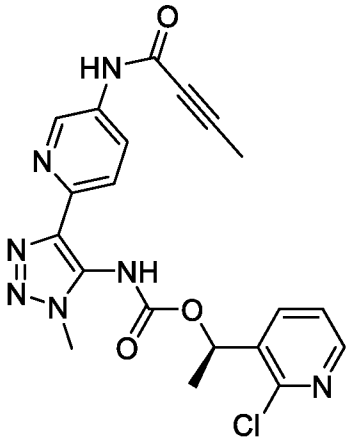
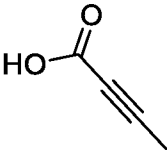
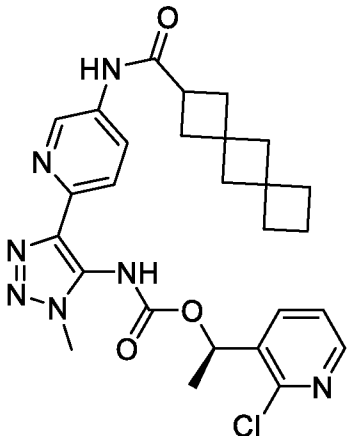
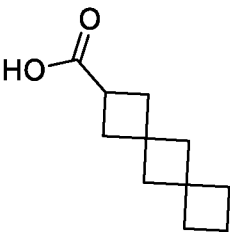
Соединение 66 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			481,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,46–7,75 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,89 (дтд, J = 11,0, 7,4, 1,5 Гц, 2H), 2,76–2,64 (м, 2H), 2,30 (дтт, J = 11,6, 9,2, 7,4 Гц, 1H), 2,21–2,02 (м, 1H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 67 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			467,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,50–7,76 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,30–5,74 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,84–1,38 (м, 7H).

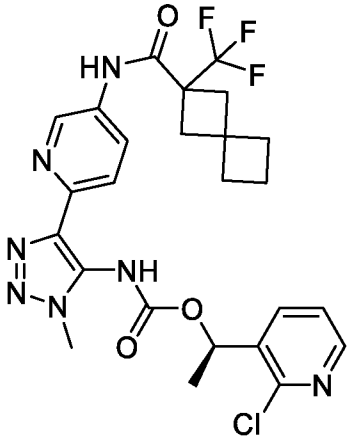
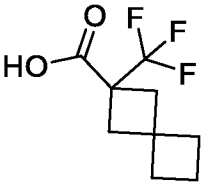
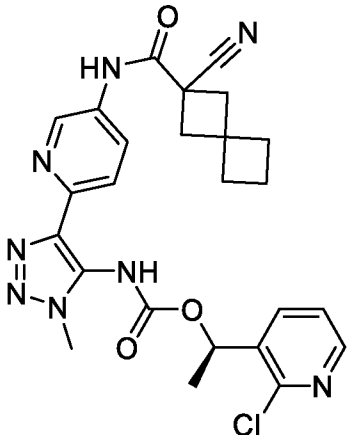
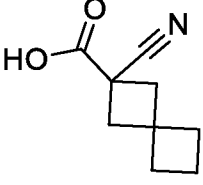
Соединение 68 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			468,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,90 (с, 1H), 8,47–7,71 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,53 (с, 1H), 2,22 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 69 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			460,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,82 (с, 1H), 8,48–7,71 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,96 (ддд, J = 6,2, 3,4, 1,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,29 (дддд, J = 17,3, 10,4, 6,6, 1,6 Гц, 1H), 1,89–1,16 (м, 5H).

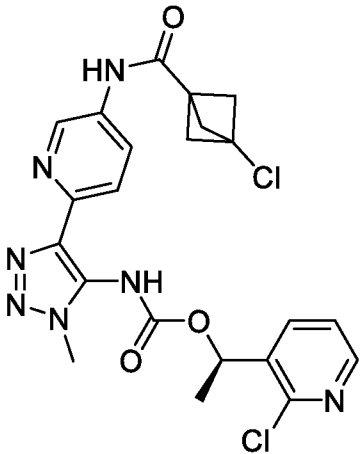
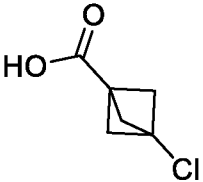
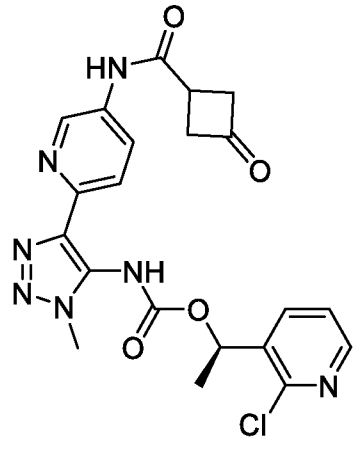
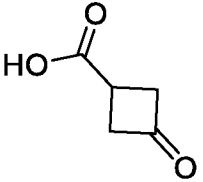
Соединение 70 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			486,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,47–7,71 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,47 (д, J = 2,4 Гц, 6H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 71 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1s,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			474,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,54–7,79 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 5,12–4,89 (м, 1H), 2,84–2,71 (м, 1H), 2,71–2,58 (м, 2H), 2,50 (дддд, J = 19,4, 11,9, 9,6, 7,6, 2,0 Гц, 2H), 1,61 (с, 3H).

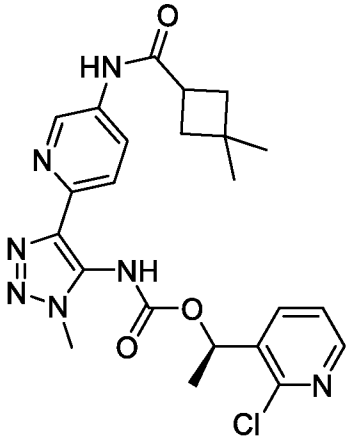
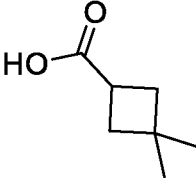
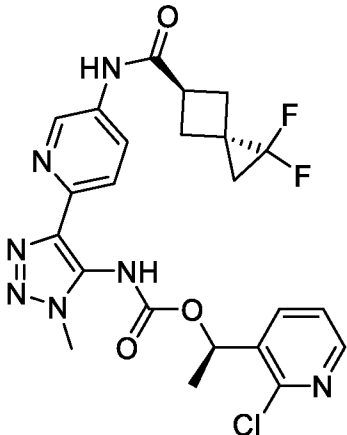
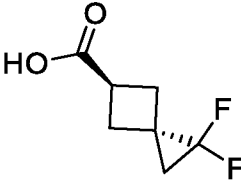
Соединение 72 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			536,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,90 (с, 1H), 8,44–7,71 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,39 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 73 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(спиро[3.3]гептан-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			496,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,46–7,69 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,07 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,16 (п, J = 8,5 Гц, 1H), 2,39–2,20 (м, 4H), 2,14 (ддд, J = 7,3, 5,9, 1,2 Гц, 2H), 1,99 (дд, J = 8,5, 5,9 Гц, 2H), 1,92–1,79 (м, 2H), 1,61 (с, 3H).

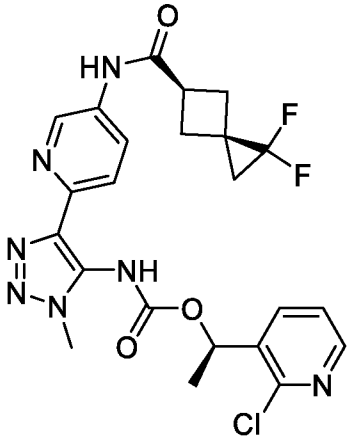
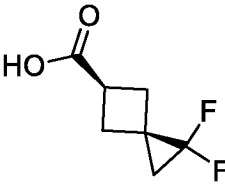
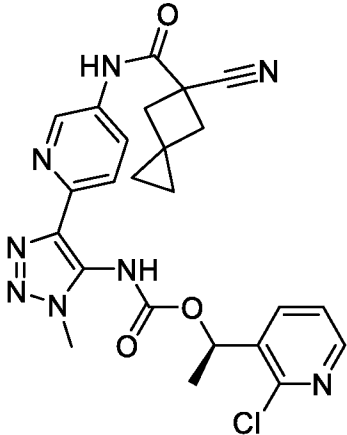
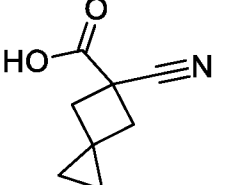
Соединение 74 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоспиро[2.3]гексан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			507,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,52–7,73 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,25–5,91 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,65 (ддд, J = 12,0, 9,3, 6,8 Гц, 1H), 2,40–2,06 (м, 6H), 1,90–1,36 (м, 4H).
Соединение 75 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-циклопропилпропиолоамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			466,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (с, 1H), 8,49–7,69 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,07 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,91–1,33 (м, 4H), 1,07–1,00 (м, 2H), 0,95–0,86 (м, 2H).

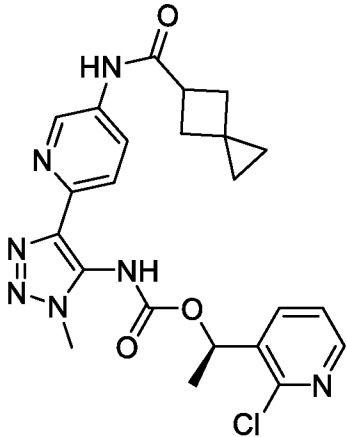
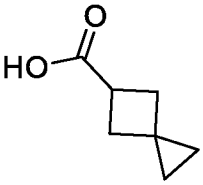
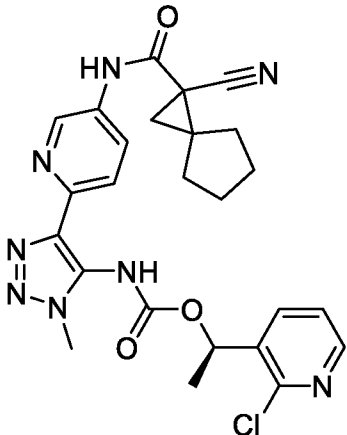
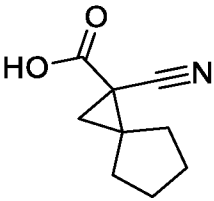
Соединение 76 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(бут-2-инамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			440,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,48–7,75 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 77 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(диспиро[3.1.3⁶.14]декан-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			537,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (с, 1H), 8,52–7,70 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,19 (к, J = 8,5 Гц, 1H), 2,34 (тд, J = 10,0, 1,7 Гц, 2H), 2,21 (дд, J = 11,9, 8,6 Гц, 2H), 2,15 (с, 2H), 2,03–1,92 (м, 6H), 1,89–1,77 (м, 2H), 1,61 (с, 3H).

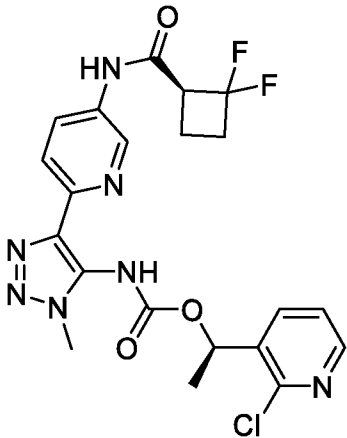
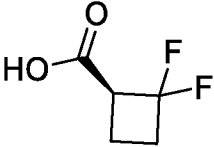
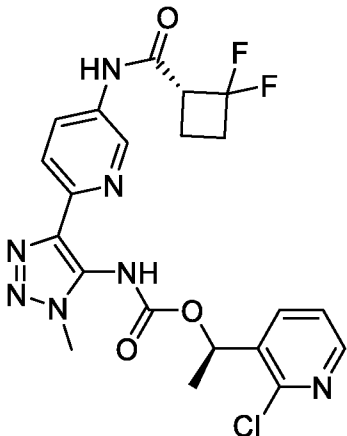
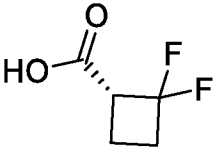
Соединение 78 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-(трифторметил)спиро[3.3]гептан-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			564,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,53–7,74 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,77 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 2,62 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 2,10 (дт, J = 21,0, 7,5 Гц, 4H), 1,92–1,81 (м, 2H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 79 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-цианоспиро[3.3]гептан-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			521,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,46–7,74 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,96–2,80 (м, 2H), 2,80–2,58 (м, 2H), 2,28 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,07 (дд, J = 8,7, 6,1 Гц, 2H), 1,97–1,85 (м, 2H), 1,61 (с, 3H).

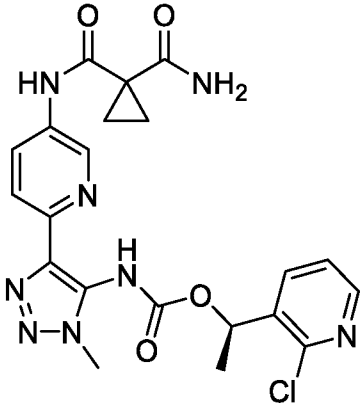
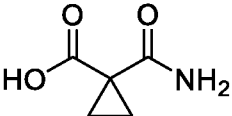
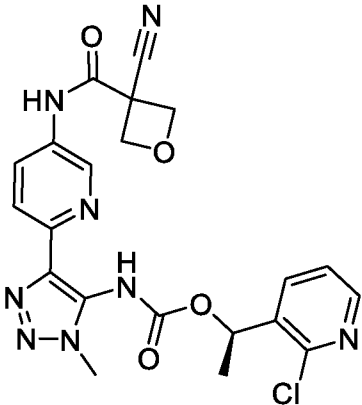
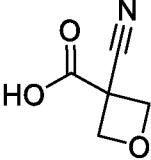
Соединение 82 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-хлорбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			502,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,52–7,72 (м, 4H), 7,46 (с, 1H), 6,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,54 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 83 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-оксоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			470,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,54–7,72 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,57–3,34 (м, 5H), 1,61 (с, 3H).

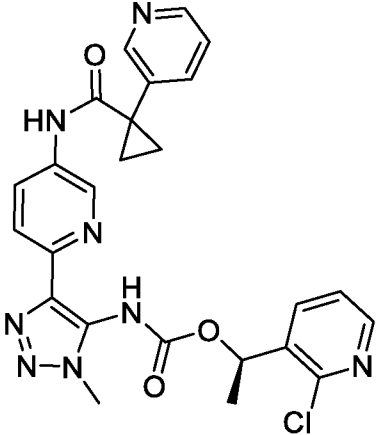
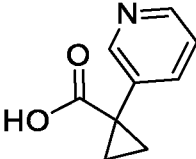
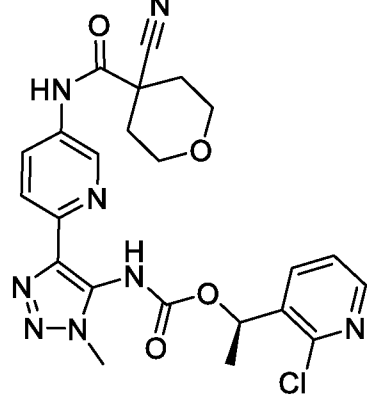
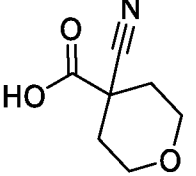
Соединение 84 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-диметилциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,55–7,77 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,25 (к, J = 8,7 Гц, 1H), 2,17 (ддд, J = 10,8, 9,2, 1,9 Гц, 2H), 2,09–1,96 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,16 (с, 3H).
Соединение 85 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((3R,5r)-1,1-дифтороспиро[2.3]гексан-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			518,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,87 (с, 1H), 8,46–7,72 (м, 4H), 7,48 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,55–3,41 (м, 1H), 2,71 (дд, J = 12,5, 6,6 Гц, 2H), 2,39 (т, J = 11,1 Гц, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,36 (т, J = 8,5 Гц, 2H).

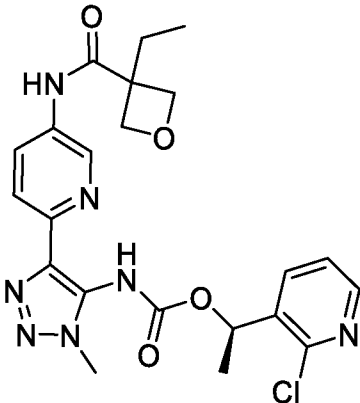
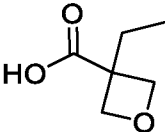
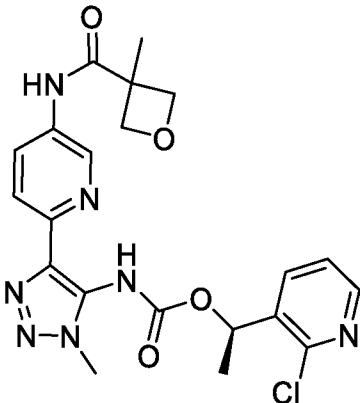
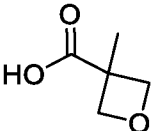
Соединение 86 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((3S,5S)-1,1-дифтороспиро[2.3]гексан-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			518,7	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,53–7,73 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,41 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 2,66–2,46 (м, 4H), 1,61 (с, 3H), 1,30 (т, J = 8,5 Гц, 2H).
Соединение 87 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(5-цианоспиро[2.3]гексан-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			507,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,55–7,72 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,31–5,75 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,05 (дд, J = 11,7, 1,7 Гц, 2H), 2,77 (дт, J = 11,1, 1,6 Гц, 2H), 1,62 (с, 3H), 0,78–0,64 (м, 2H), 0,64–0,47 (м, 2H).

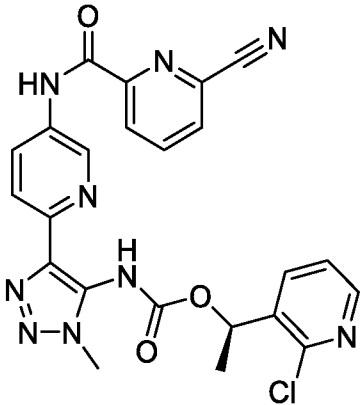
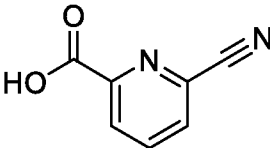
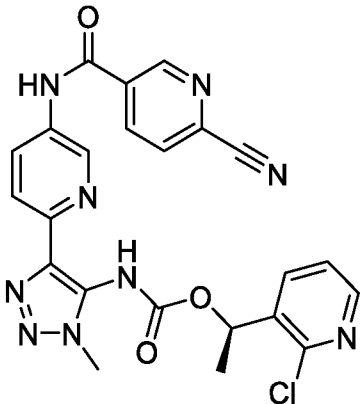
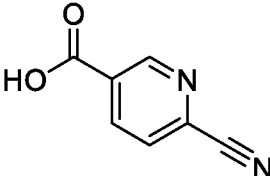
Соединение 88 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(спиро[2.3]гексан-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			482,3	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,87 (с, 1H), 8,54–7,74 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,48 (тт, J = 8,9, 7,6 Гц, 1H), 2,69–2,54 (м, 2H), 2,36–2,20 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 0,64–0,31 (м, 4H).
Соединение 89 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоспиро[2.4]гептан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			521,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,47–7,70 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,26–2,07 (м, 2H), 1,95–1,44 (м, 11H).

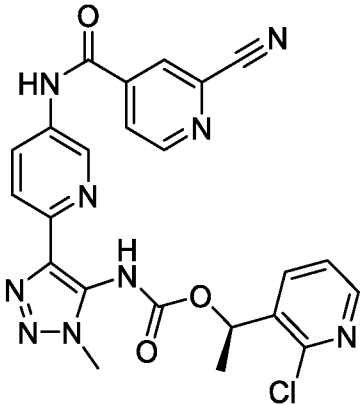
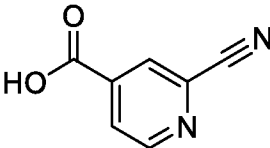
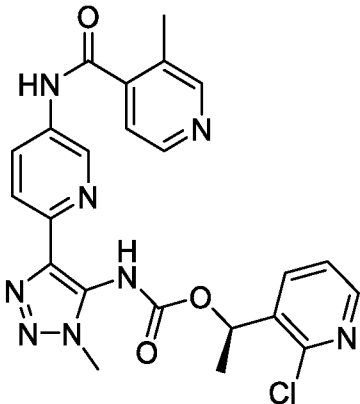
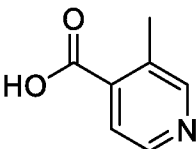
<i>Соединение 90</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((S)-2,2-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			492,1	¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 7,50 (с, 1H), 7,05–6,42 (м, 4H), 6,09 (с, 1H), 4,71 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 2,56–2,37 (м, 1H), 1,36–1,15 (м, 2H), 0,95 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 0,65 (с, 1H), 0,24 (с, 3H).
<i>Соединение 91</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((R)-2,2-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			492,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,40–7,77 (м, 4H), 7,44 (с, 1H), 6,06 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,92–3,72 (м, 1H), 2,71–2,50 (м, 2H), 2,30 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 2,00 (с, 1H), 1,59 (с, 3H).

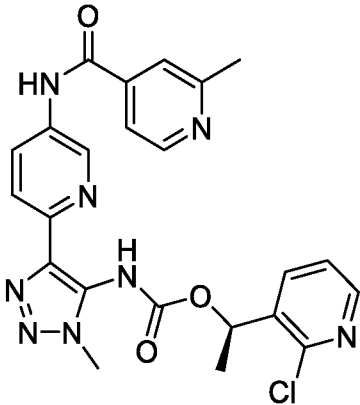
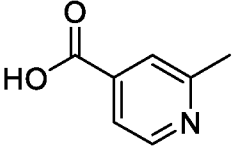
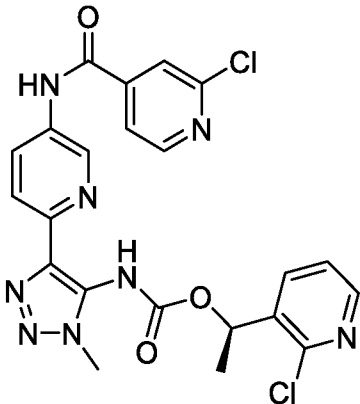
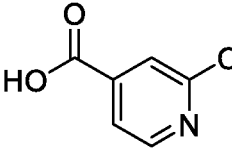
<i>Соединение 92</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-карбамоилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,1	¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 11,63 (с, 1H), 8,99 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,40 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,04 (к, J = 6,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,70 (к, J = 4,4 Гц, 2H), 1,58 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,52 (к, J = 4,4 Гц, 2H).
<i>Соединение 93</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианооксетан-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			483,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,82 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,07 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,02–7,90 (м, 2H), 7,61–7,45 (м, 1H), 5,89 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 5,09–4,93 (м, 4H), 3,89 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

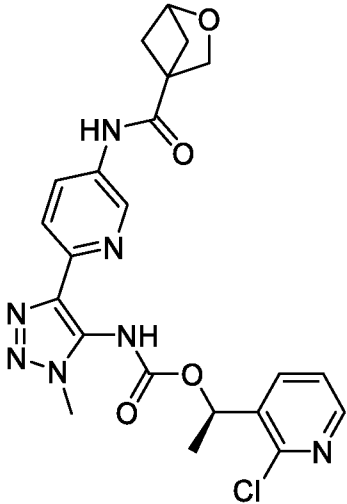
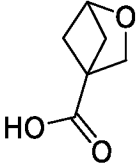
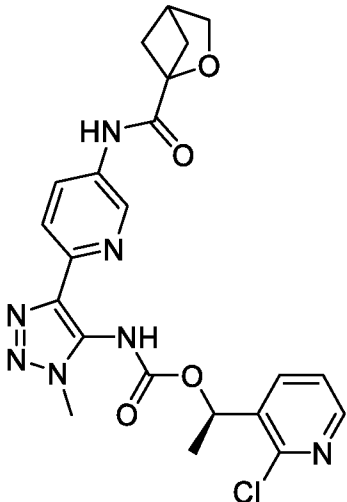
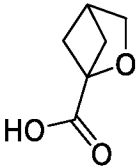
Соединение 94 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1-(пиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			519,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,81 (yc, 1H), 9,43 (c, 1H), 8,72 (c, 1H), 8,65 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,53 (дд, J = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,35 (c, 1H), 7,99 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,92–7,75 (м, 2H), 7,50–7,40 (м, 3H), 5,86 (м, 1H), 3,87 (c, 3H), 1,61–1,57 (м, 4H), 1,25–1,24 (м, 3H).
Соединение 95 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			511,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,42 (c, 1H), 9,85 (yc, 1H), 8,80 (c, 1H), 8,36 (c, 1H), 8,08 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,60–7,45 (м, 1H), 5,95–5,83 (м, 1H), 4,00 (дт, J = 12,2, 3,4 Гц, 2H), 3,88 (c, 3H), 3,60 (ддд, J = 12,4, 9,9, 3,8 Гц, 2H), 2,26–2,09 (м, 4H), 1,65–1,40 (м, 3H)

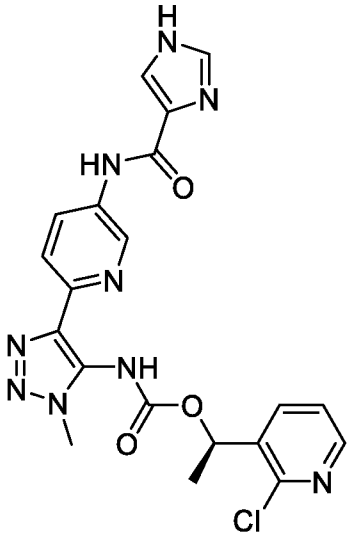
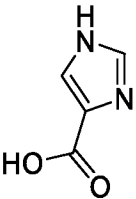
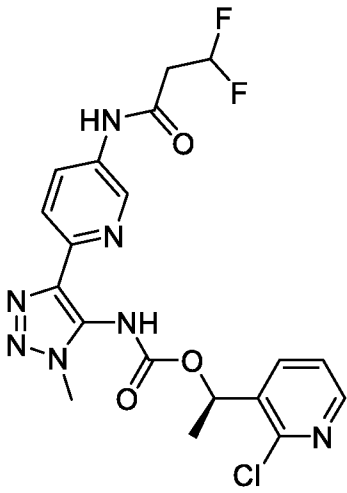
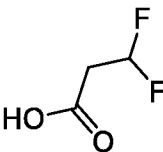
Соединение 96 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-этилоксетан-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			486,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,85–8,78 (м, 1H), 8,40–8,32 (м, 1H), 8,07 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,62–7,45 (м, 2H), 5,92–5,80 (м, 1H), 4,84 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,42 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,10 (к, J = 7,4 Гц, 2H), 1,75–1,45 (м, 3H), 0,87 (т, J = 7,4 Гц, 3H).
Соединение 97 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-метилоксетан-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			472,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,01 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,45–8,35 (м, 1H), 8,08 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65–7,43 (м, 2H), 5,95–5,82 (м, 1H), 4,88 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,39 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,55 (с, 3H).

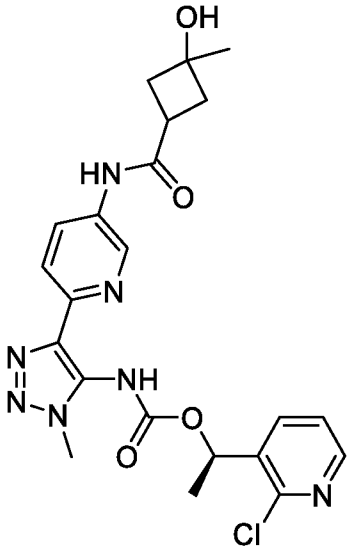
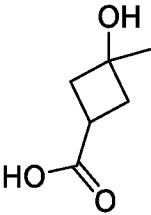
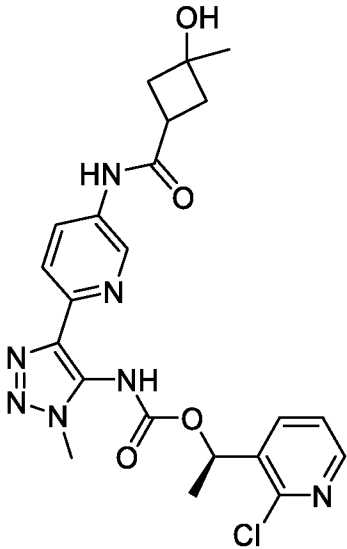
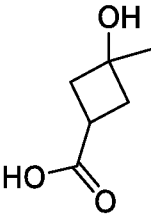
Соединение 98 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-цианопиколинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			504,1	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,11 (с, 1H), 8,51 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,38–8,22 (м, 4H), 8,16–8,08 (м, 2H), 7,98 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 99 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-цианоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			504,2	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,25 (дд, $J = 2,2, 0,8$ Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,52 (дд, $J = 8,1, 2,2$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21 (дд, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J = 8,1, 0,9$ Гц, 1H), 8,00–7,37 (м, 3H), 6,07 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

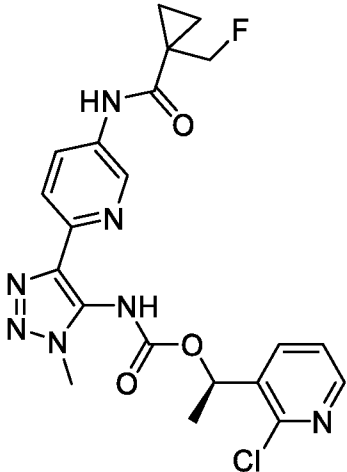
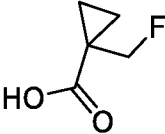
Соединение 100 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-цианоизоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			504,2	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,00 (с, 1H), 8,93 (дд, $J = 5,1, 0,9$ Гц, 1H), 8,40 (дд, $J = 1,7, 0,9$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21 (дд, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 8,18–8,04 (м, 2H), 7,97 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,56–7,39 (м, 1H), 6,07 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).
Соединение 101 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-метилизоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			493,0	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,94 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,54 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,16 (дд, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,07 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

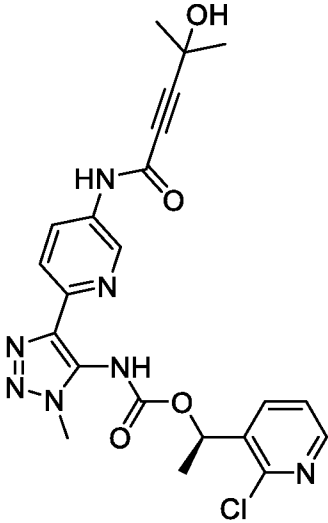
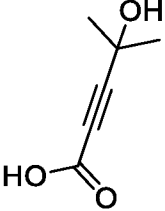
<i>Соединение 102</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-метилизоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			493,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,00 (с, 1H), 8,62 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,73 (дд, J = 5,3, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,07 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).
<i>Соединение 103</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-хлоризоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			513,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,00 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 5,1, 0,7 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,03–7,90 (м, 2H), 7,87 (дд, J = 5,1, 1,5 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,07 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

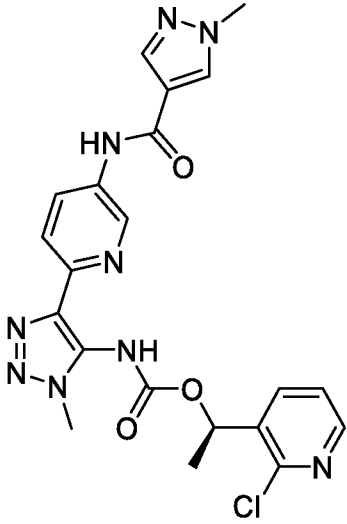
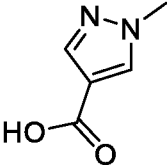
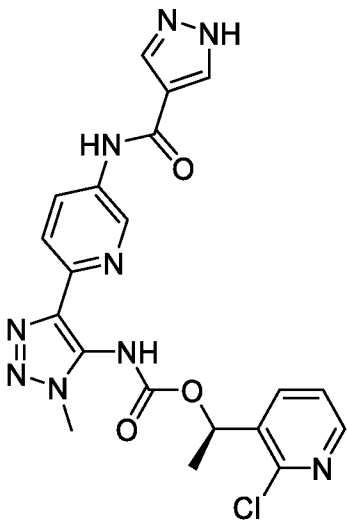
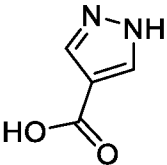
<i>Соединение 104</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,04–9,54 (м, 2H), 8,86 (yc, 1H), 8,36 (yc, 1H), 8,20–7,83 (м, 3H), 7,53 (yc, 1H), 5,88 (yc, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,98–3,75 (м, 5H), 2,28–2,15 (м, 2H), 1,87–1,74 (м, 2H), 1,56 (yc, 3H).
<i>Соединение 105</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,09 (с, 1H), 9,85 (yc, 1H), 8,93 (yc, 1H), 8,36 (yc, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,04 (yc, 1H), 7,90 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,55 (yc, 1H), 5,87 (yc, 1H), 3,99–3,75 (м, 5H), 3,00 (т, J = 3,3 Гц, 1H), 2,27–2,11 (м, 2H), 1,77–1,30 (м, 5H).

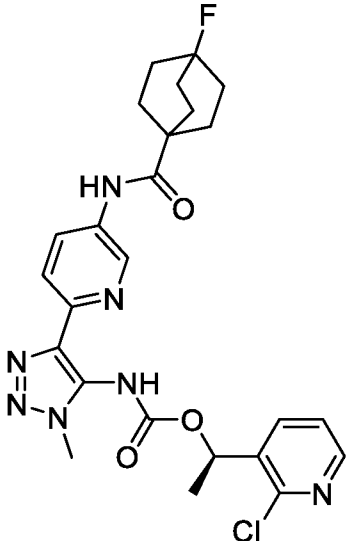
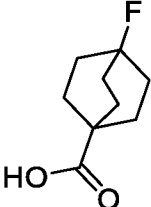
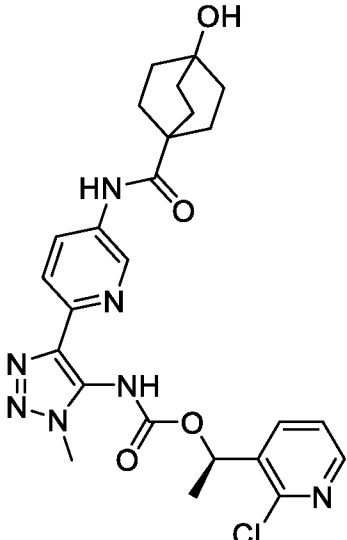
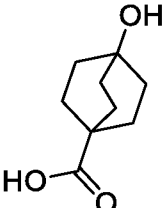
Соединение 106 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1H-имидазол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			482,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,29 (с, 1H), 9,83 (yc, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,36 (yc, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,09–7,73 (м, 4H), 7,52 (yc, 1H), 5,87 (yc, 1H), 3,97–3,80 (м, 6H), 1,51 (yc, 3H).
Соединение 107 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифторпропанамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			468,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,70 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 9,83 (yc, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,48–8,25 (м, 2H), 8,06 (yc, 1H), 7,96–7,78 (м, 3H), 7,60 (yc, 1H), 5,88 (yc, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,57 (yc, 3H).

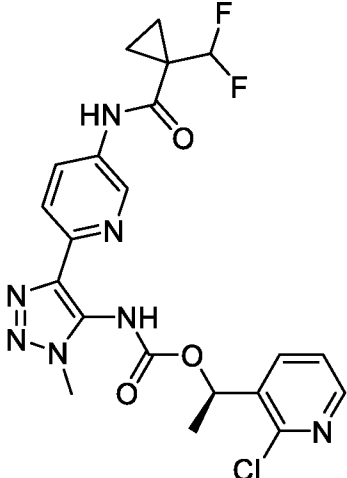
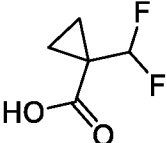
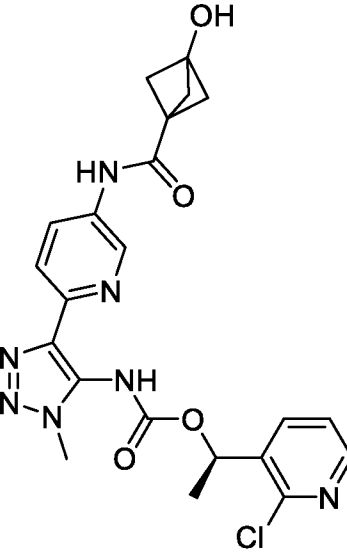
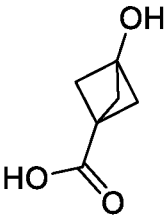
Соединение 108 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			466,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,48 (с, 1H), 9,82 (yc, 1H), 8,75 (yc, 1H), 8,36 (yc, 1H), 8,04 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (yc, 2H), 6,42 (тт, J = 55,8, 4,8 Гц, 1H), 5,87 (yc, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,13 (тд, J = 16,8, 4,8 Гц, 2H), 1,56 (yc, 3H).
Соединение 109 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-гидрокси-3-метилциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			486,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,09 (с, 1H), 9,83 (yc, 1H), 8,77 (yc, 1H), 8,36 (yc, 1H), 8,10–7,99 (м, 2H), 7,88 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (yc, 1H), 5,87 (yc, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,80–2,71 (м, 1H), 2,32–2,17 (м, 2H), 2,15–2,10 (м, 2H), 1,55 (yc, 3H), 1,29 (с, 3H).

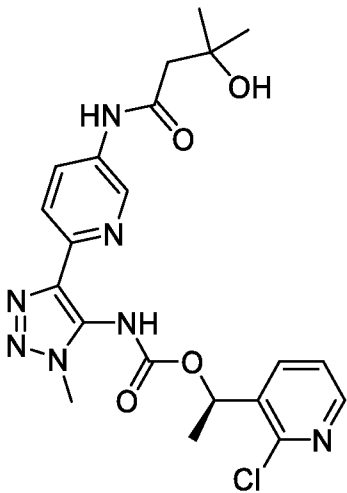
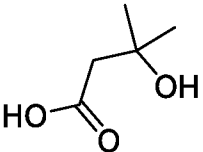
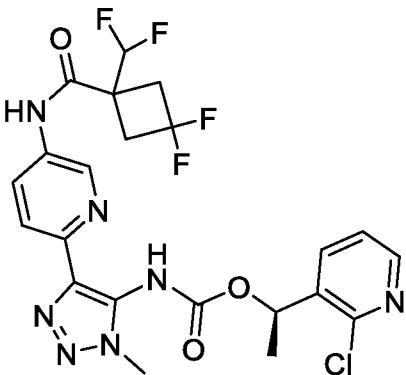
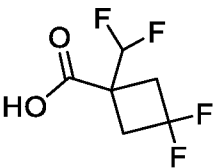
<i>Соединение 110</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-(фторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			474,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,83 (ус, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,81 (ус, 1H), 8,36 (ус, 1H), 8,08 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 2H), 7,90 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (ус, 1H), 5,87 (ус, 1H), 4,71 (д, J = 48,5 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,56 (ус, 3H), 1,40–1,27 (м, 2H), 1,01 (кд, J = 4,3, 1,1 Гц, 2H).

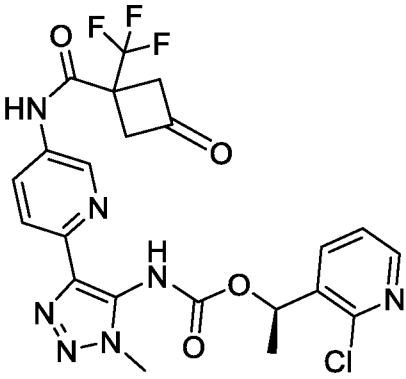
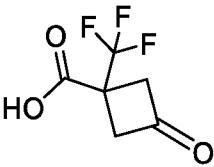
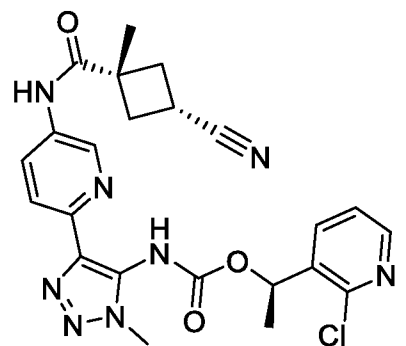
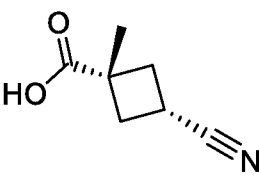
Соединение 111 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(4-гидрокси-4-метилпент-2-инамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,92 (yc, 1H), 9,84 (yc, 1H), 8,76 (yc, 1H), 8,36 (yc, 1H), 8,20–7,85 (м, 3H), 7,54 (yc, 1H), 5,87 (yc, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,67–1,37 (м, 9H).

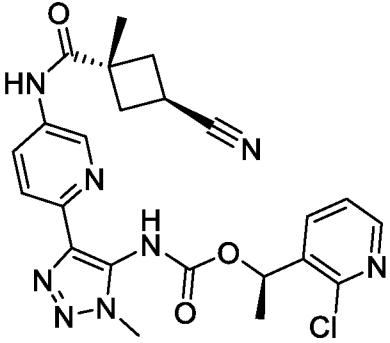
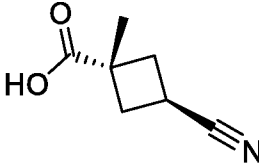
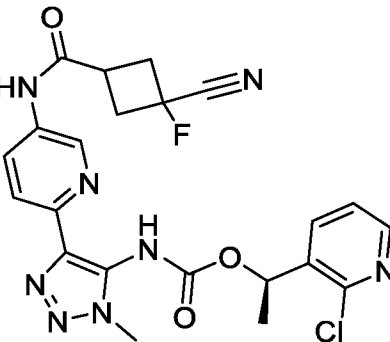
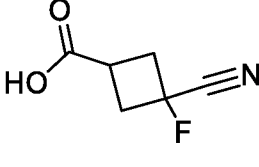
Соединение 112 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			482,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,07 (с, 1H), 9,85 (yc, 1H), 8,93 (yc, 1H), 8,36 (с, 2H), 8,22–7,98 (м, 3H), 7,94 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 (yc, 1H), 5,88 (yc, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 1,57 (yc, 3H).
Соединение 113 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1H-пиразол-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			468,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,33 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 9,87 (yc, 1H), 8,94 (yc, 1H), 8,36 (yc, 2H), 8,23–7,96 (м, 2H), 7,94 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 (yc, 1H), 5,88 (yc, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,57 (yc, 3H).

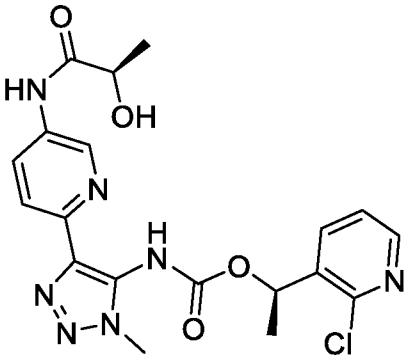
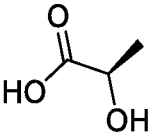
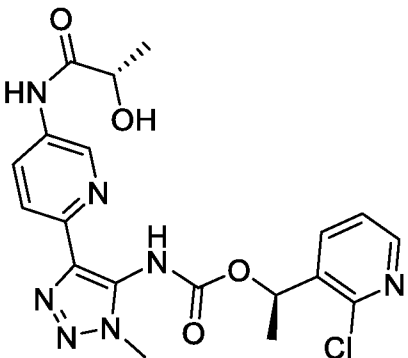
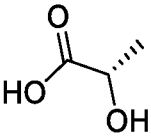
<i>Соединение 114</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(4-фторбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			527,9	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,84 (yc, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,80 (yc, 1H), 8,35 (yc, 1H), 8,20–7,92 (м, 2H), 7,87 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,53 (yc, 1H), 5,87 (yc, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,10–1,97 (м, 6H), 1,89–1,75 (м, 6H), 1,56 (yc, 3H).
<i>Соединение 115</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			525,9	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,84 (yc, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,80 (yc, 1H), 8,35 (yc, 1H), 8,15–7,92 (м, 2H), 7,86 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,53 (yc, 1H), 5,87 (yc, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,01–1,78 (м, 6H), 1,78–1,31 (м, 9H).

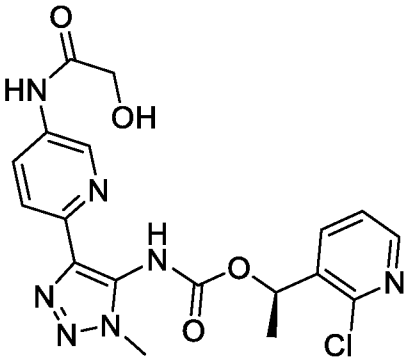
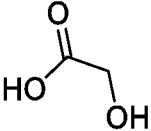
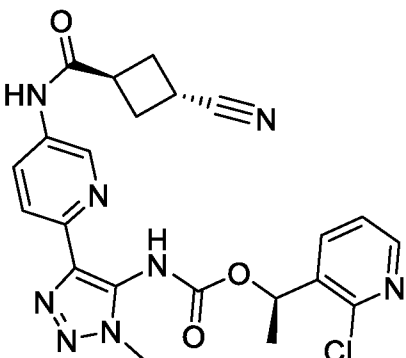
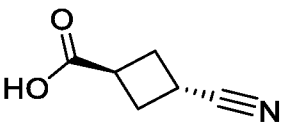
<i>Соединение 116</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			491,9	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,85 (yc, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,36 (yc, 1H), 8,16–7,94 (м, 2H), 7,91 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (yc, 1H), 6,58 (т, J = 56,9 Гц, 1H), 5,87 (yc, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,75–1,27 (м, 5H), 1,28–0,99 (м, 2H).
<i>Соединение 117</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,93–9,63 (м, 2H), 8,85 (yc, 1H), 8,36 (yc, 1H), 8,18–7,92 (м, 2H), 7,89 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (yc, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,87 (yc, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,13 (с, 6H), 1,54 (yc, 3H).

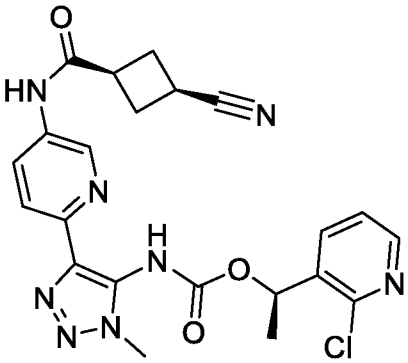
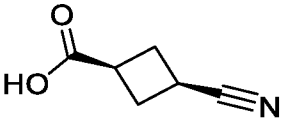
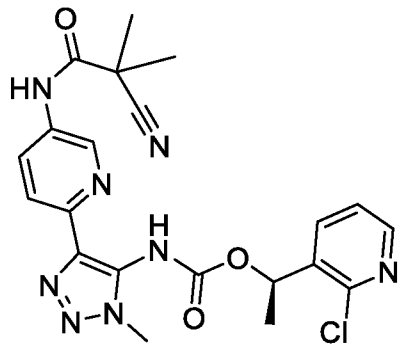
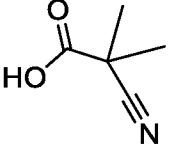
<i>Соединение 118</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-гидрокси-3-метилбутанамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			474,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,10 (с, 1H), 9,83 (ус, 1H), 8,75 (ус, 1H), 8,35 (ус, 1H), 8,17–7,92 (м, 2H), 7,88 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (ус, 1H), 5,86 (ус, 1H), 4,74 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,47 (с, 2H), 1,46 (ус, 3H), 1,26 (с, 6H).
<i>Соединение 119</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(дифторметил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			542,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,95 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,15 (м, 2H), 7,95 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,33 (т, J = 55,9 Гц, 1H), 6,08 (д, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,23 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 1,64 (с, 3H).

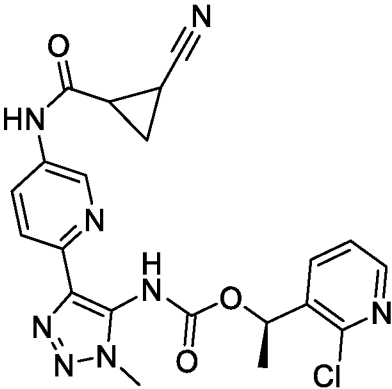
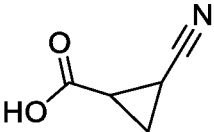
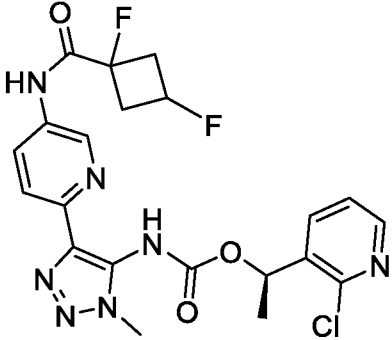
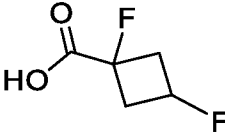
<i>Соединение 120</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-оксо-1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			538,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,13–8,71 (м, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,24–7,70 (м, 2H), 7,62–7,33 (м, 1H), 6,08 (д, 1H), 3,96 (м, 5H), 3,68–3,46 (м, 1H), 3,08–2,61 (м, 2H), 1,87–1,40 (м, 3H).
<i>Соединение 121</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,3S)-3-циано-1-метилциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			495,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,05 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28–8,00 (м, 2H), 7,94 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (д, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,39 (м, 1H), 2,94–2,78 (м, 2H), 2,49–2,34 (м, 2H), 1,58 (м, 6H).

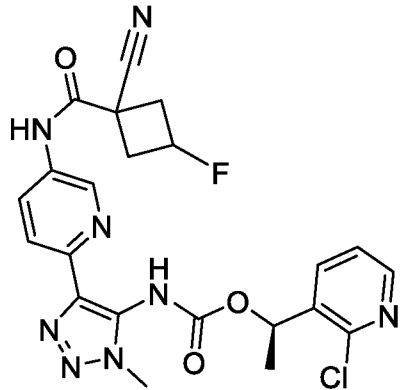
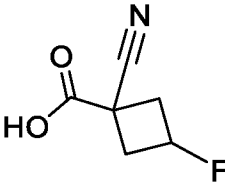
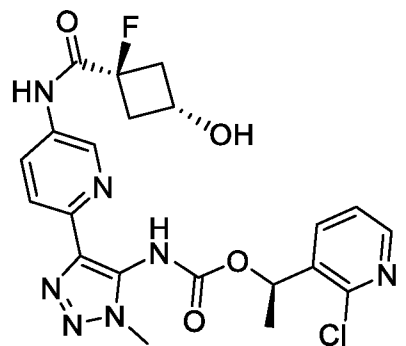
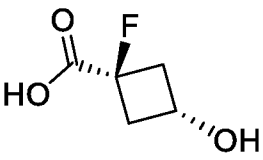
<i>Соединение 122</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-циано-1-метилциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			495,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,97 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27–7,99 (м, 2H), 7,93 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,08 (д, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,28–3,16 (м, 1H), 3,13–2,96 (м, 2H), 2,49–2,21 (м, 2H), 1,67 (с, 6H).
<i>Соединение 123</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-циано-3-фторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			499,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,91 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,23–7,75 (м, 3H), 7,49 (с, 1H), 6,08 (д, 1H), 4,90–4,65 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,83–2,65 (м, 1H), 1,93–1,80 (м, 2H), 1,55 (д, 3H).

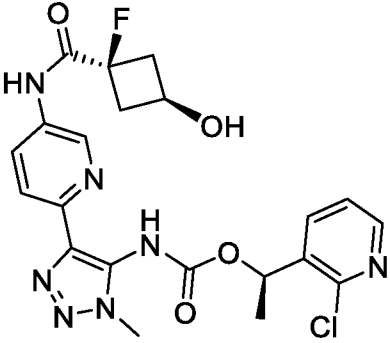
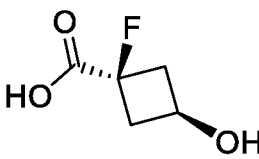
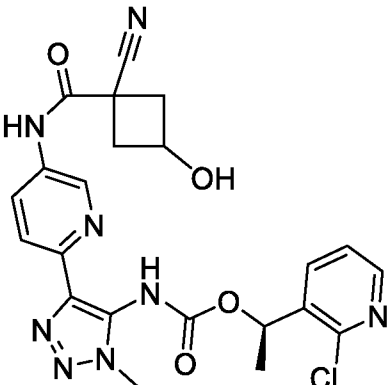
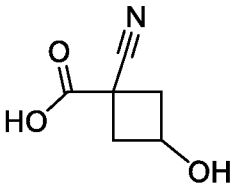
<i>Соединение 124</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((R)-2-гидроксипропанамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			446,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,26–8,87 (м, 1H), 8,47–8,20 (м, 2H), 8,20–7,77 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,86–1,53 (м, 3H), 1,49 (д, 3H).
<i>Соединение 125</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((S)-2-гидроксипропанамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			446,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,26–8,86 (м, 1H), 8,44–8,19 (м, 2H), 8,19–7,77 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 6,09 (к, 1H), 4,34 (к, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,48 (д, 3H).

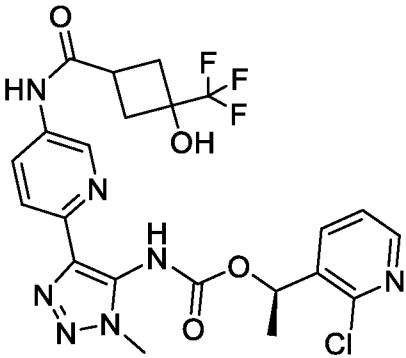
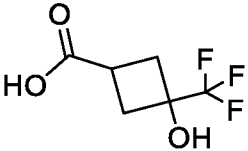
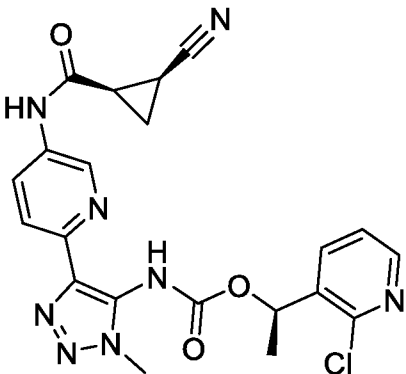
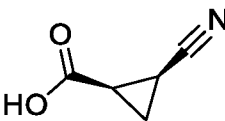
<i>Соединение 126</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-гидроксиацетидамино)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			432,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,01 (с, 1H), 8,51–8,29 (м, 1H), 8,23 (дд, 1H), 8,18–7,80 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).
<i>Соединение 127</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,3R)-3-цианоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			481,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,96 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,12 (м, 2H), 7,91 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 6,08 (д, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 2,85–2,48 (м, 4H), 1,62 (с, 3H).

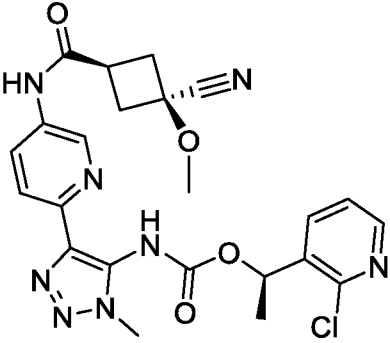
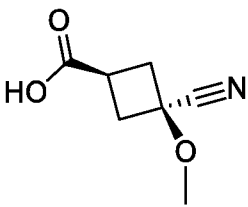
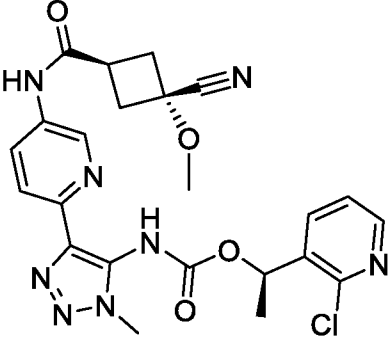
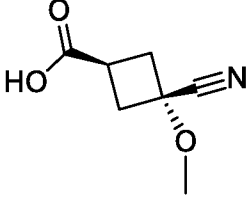
<i>Соединение 128</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1s,3S)-3-цианоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			481,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,91 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,91–8,12 (м, 3H), 6,08 (д, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,32–3,54 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,64 (м, 2H), 1,62 (с, 3H).
<i>Соединение 129</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-циано-2-метилпропанамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			469,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,98 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,75 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).

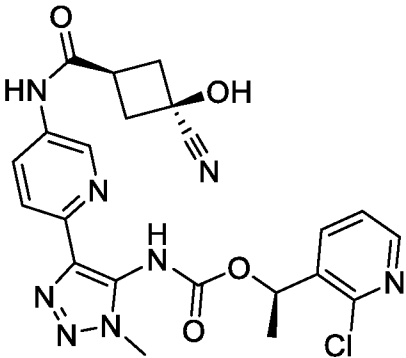
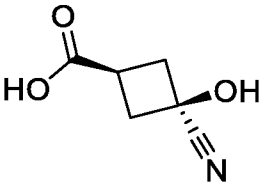
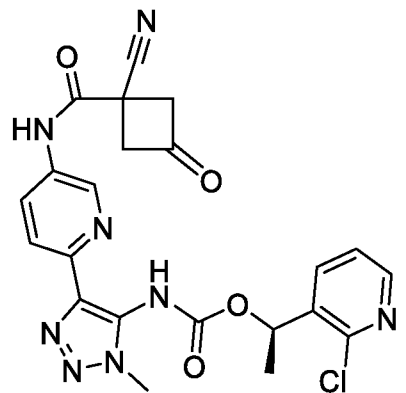
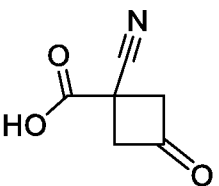
<i>Соединение 130</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			467,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,99 (с, 1H), 8,44–8,26 (м, 1H), 8,23–7,85 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,49 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,79–1,44 (м, 5H).
<i>Соединение 131</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			492,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,96 (д, 1H), 8,45–8,20 (м, 2H), 8,20–7,85 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (д, 1H), 5,18–4,96 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,24–3,05 (м, 2H), 2,93–2,59 (м, 2H), 1,61 (д, 3H).

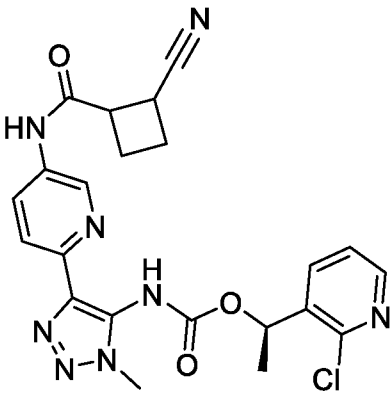
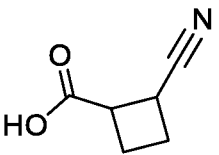
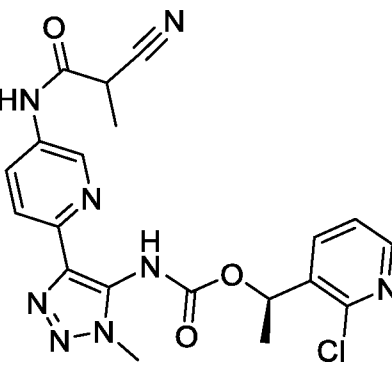
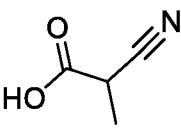
<i>Соединение 132</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-циано-3-фторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			499,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,11–8,82 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,23–8,09 (м, 2H), 7,99 (м, 1H), 7,70–7,31 (м, 1H), 6,09 (д, 1H), 5,34 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,20–2,82 (м, 4H), 1,64 (с, 3H).
<i>Соединение 133</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,3R)-1-фтор-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			490,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,07 (с, 1H), 8,50–8,23 (м, 2H), 8,22–7,83 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (д, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,90–2,56 (м, 4H), 1,65 (с, 3H).

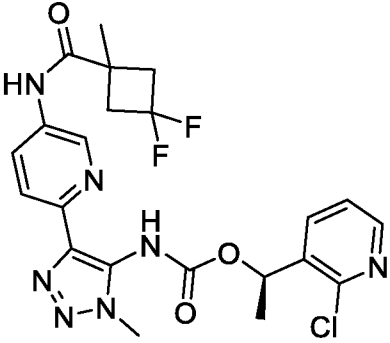
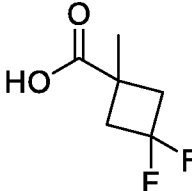
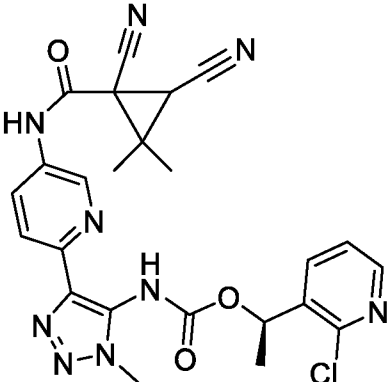
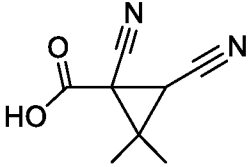
<i>Соединение 134</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1s,3S)-1-фтор-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			490,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,03 (с, 1H), 8,46–8,20 (м, 2H), 8,20–7,85 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (д, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,04 (м, 2H), 2,59–2,34 (м, 2H), 1,64 (с, 3H).
<i>Соединение 135</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-циано-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			497,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,98 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,15–7,86 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,63–4,25 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,18 (м, 1H), 3,06–2,91 (м, 1H), 2,80–2,56 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).

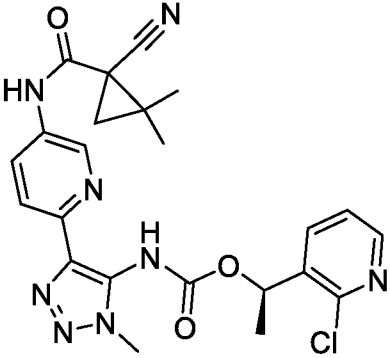
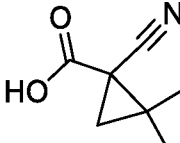
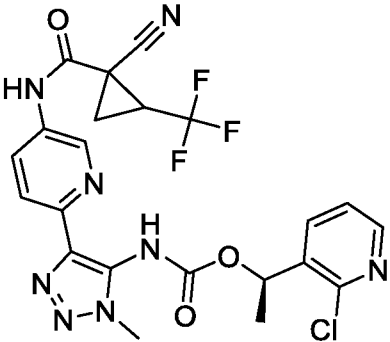
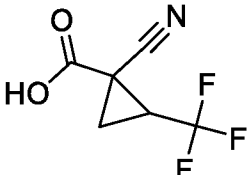
<i>Соединение 136</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			540,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,03 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 8,13–7,85 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,09 (м, 1H), 2,84–2,68 (м, 2H), 2,65–2,47 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).
<i>Соединение 137</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2S)-2-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			467,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,24–8,84 (м, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,25–7,99 (м, 2H), 7,94 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,20–5,97 (м, 1H), 4,09–3,87 (м, 3H), 2,40 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,80–1,43 (м, 5H).

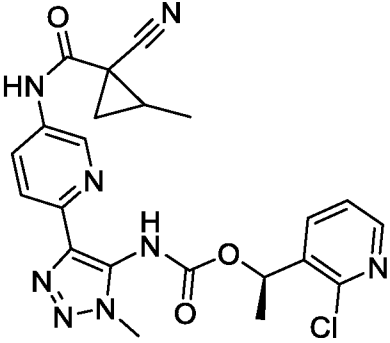
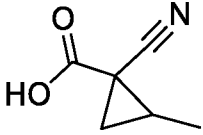
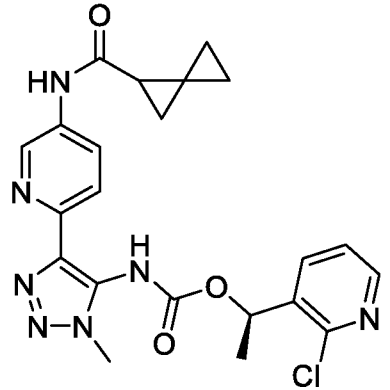
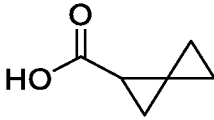
<i>Соединение 138</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1s,3S)-3-циано-3-метоксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			511,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,00 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,17 (м, 2H), 7,92 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,29–3,15 (м, 1H), 2,93–2,79 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).
<i>Соединение 139</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-циано-3-метоксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			511,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,02 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,17 (м, 2H), 7,92 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,52–3,38 (м, 4H), 3,00–2,84 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).

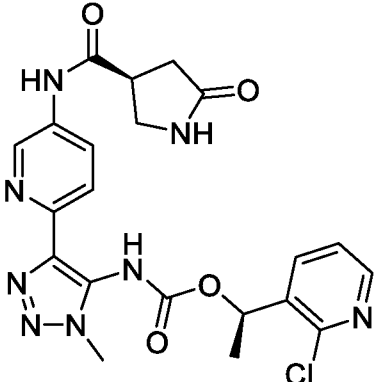
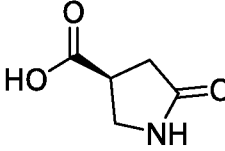
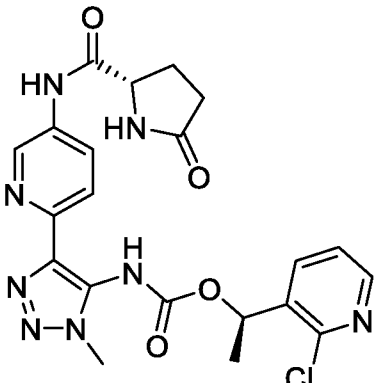
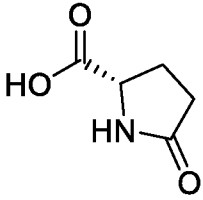
<i>Соединение 140</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1s,3S)-3-циано-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			497,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,97 (д, 1H), 8,47–8,28 (м, 1H), 8,19 (м, 2H), 8,10 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,19 (м, 1H), 2,94–2,80 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).
<i>Соединение 141</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-циано-3-оксоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			495,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,92 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,22–8,08 (м, 2H), 7,96 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,15–2,74 (м, 4H), 1,62 (с, 3H).

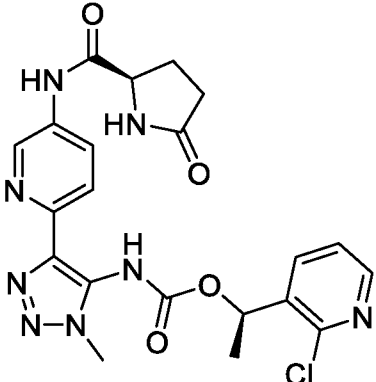
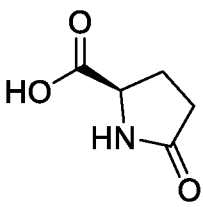
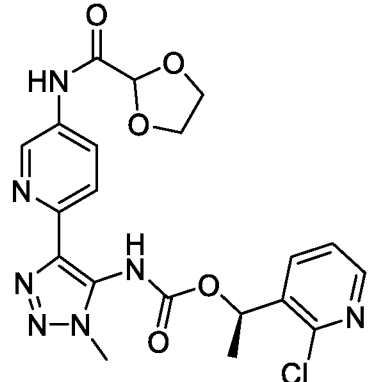
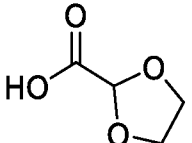
<i>Соединение 142</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-цианоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			481,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,17–8,85 (м, 1H), 8,45–8,28 (м, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,13–7,84 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,65 (м, 2H), 2,50–2,23 (м, 4H), 1,59 (д, 3H).
<i>Соединение 143</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-цианопропанамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			455,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,91 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,92 (м, 1H), 1,66 (м, 6H).

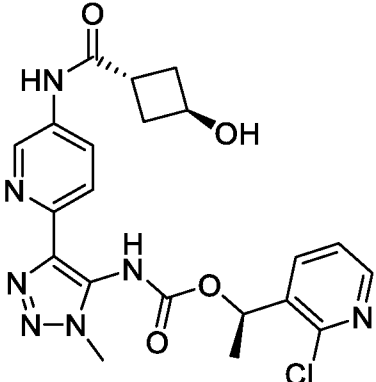
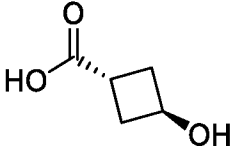
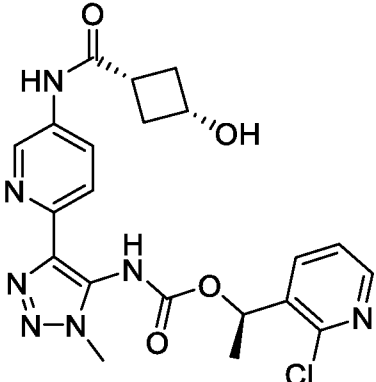
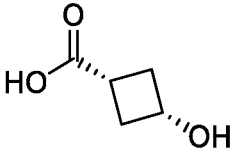
<i>Соединение 144</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифтор-1-метилциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			506,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,07 (с, 1H), 8,46–8,20 (м, 2H), 7,95 (д, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,25–3,05 (м, 2H), 2,68–2,46 (м, 2H), 1,64 (с, 6H).
<i>Соединение 145</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1,3-дициано-2,2-диметилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			520,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,91 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,16 (м, 2H), 7,95 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,04 (д, 1H), 1,66 (м, 6H), 1,32 (д, 3H).

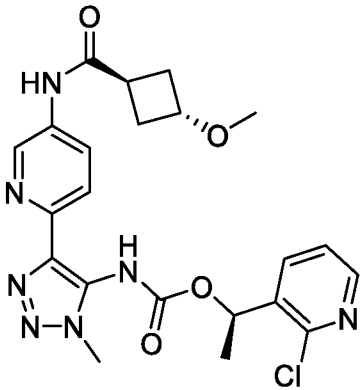
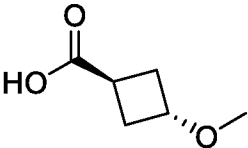
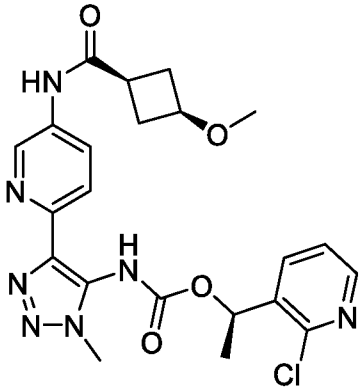
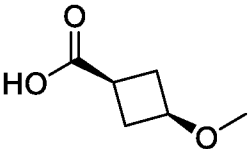
<i>Соединение 146</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-циано-2,2-диметилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			495,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,98 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,93 (д, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,47 (д, 1H), 1,24 (д, 3H).
<i>Соединение 147</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-циано-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			535,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,93 (с, 1H), 8,42–8,27 (м, 1H), 8,20 (м, 2H), 8,15–7,86 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,12–2,95 (м, 1H), 2,25–2,07 (м, 2H), 1,62 (с, 3H).

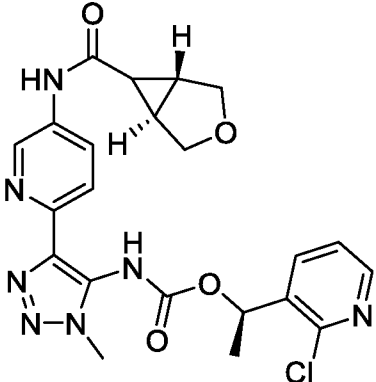
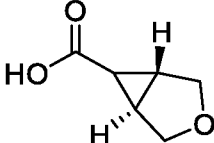
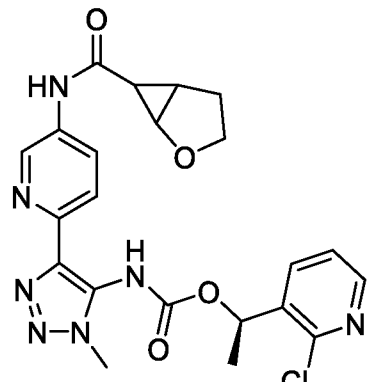
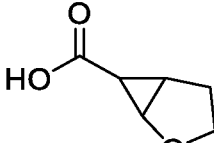
<i>Соединение 148</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-циано-2-метилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			481,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,95 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,21 (дд, 1H), 7,94 (д, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,16–2,02 (м, 1H), 1,98 (дд, J = 8,9, 4,6 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,44 (м, 4H).
<i>Соединение 149</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(спиро[2.2]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			468,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,10 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,30–8,00 (м, 2H), 7,93 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,20 (дд, J = 7,4, 4,2 Гц, 1H), 1,83–1,40 (м, 5H), 1,10–0,86 (м, 4H).

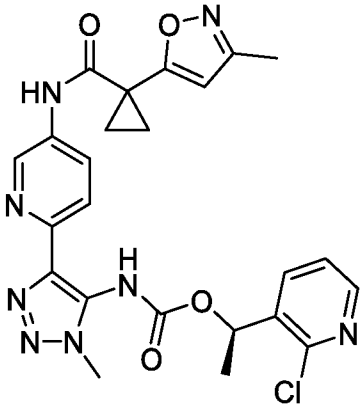
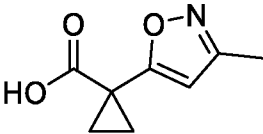
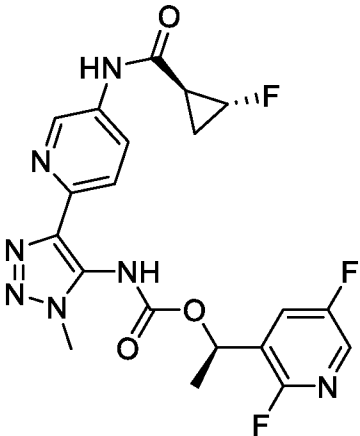
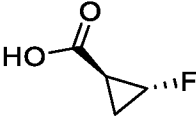
<i>Соединение 150</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((S)-5-оксопирролидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,05 (с, 1H), 8,43–8,26 (м, 1H), 8,25–8,01 (м, 2H), 7,94 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 30,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,79–3,61 (м, 2H), 3,55 (тт, J = 8,9, 6,5 Гц, 1H), 2,78–2,60 (м, 2H), 1,84–1,39 (м, 3H).
<i>Соединение 151</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((S)-5-оксопирролидин-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,01 (с, 1H), 8,31 (д, J = 20,5 Гц, 1H), 8,26–8,01 (м, 2H), 7,94 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,64–7,38 (м, 1H), 6,08 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 8,7, 4,6 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,67–2,35 (м, 3H), 2,27 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J = 73,8 Гц, 3H).

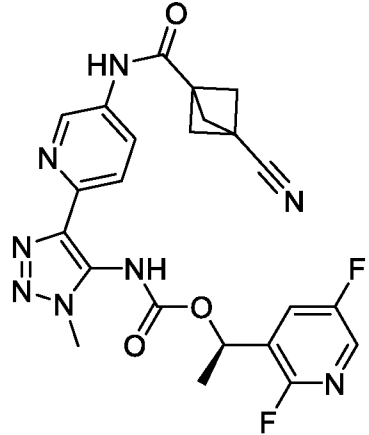
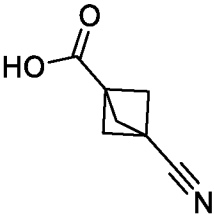
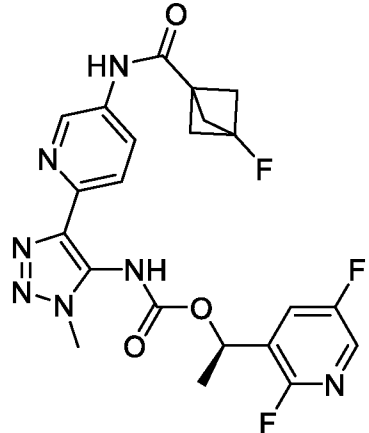
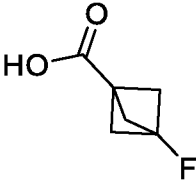
<i>Соединение 152</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((R)-5-оксопирролидин-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,98 (с, 1H), 8,40–8,25 (м, 1H), 8,23–8,01 (м, 2H), 7,93 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,62–7,40 (м, 1H), 6,08 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 8,7, 4,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,67–2,45 (м, 2H), 2,39 (ддд, J = 16,9, 9,7, 5,5 Гц, 1H), 2,31–2,19 (м, 1H), 1,82–1,43 (м, 3H).
<i>Соединение 153</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1,3-диоксолан-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			474,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,04 (с, 1H), 8,43–8,18 (м, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,25–4,12 (м, 2H), 4,12–4,03 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 1,63 (с, 3H).

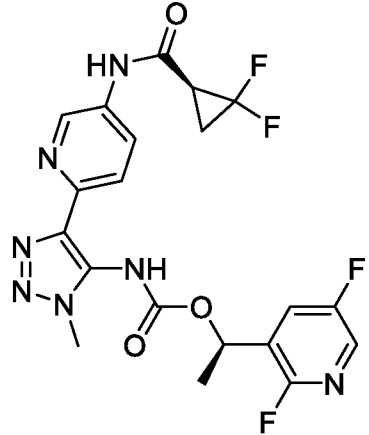
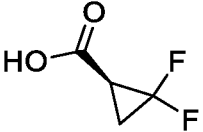
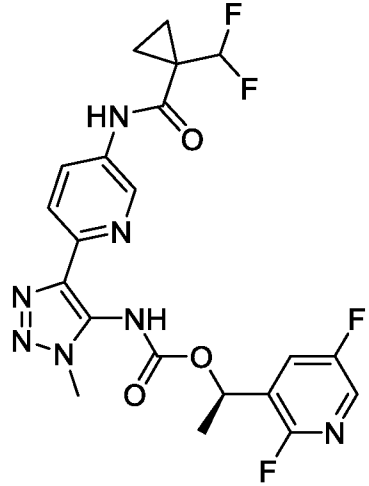
<i>Соединение 154</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			472,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,02 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 2H), 7,92 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,58–4,46 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,21 (ттд, J = 9,9, 3,8, 1,1 Гц, 1H), 2,70–2,52 (м, 2H), 2,28 (дтд, J = 12,9, 6,7, 3,0 Гц, 2H), 1,63 (с, 3H).
<i>Соединение 155</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1s,3S)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			472,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,02 (с, 1H), 8,44–8,28 (м, 1H), 8,25–8,06 (м, 2H), 7,99–7,87 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,19 (тт, J = 8,3, 6,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,77 (тт, J = 9,7, 7,4 Гц, 1H), 2,57 (дддд, J = 9,4, 7,2, 5,5, 2,8 Гц, 2H), 2,24 (дтт, J = 11,5, 8,2, 1,4 Гц, 2H), 1,63 (с, 3H).

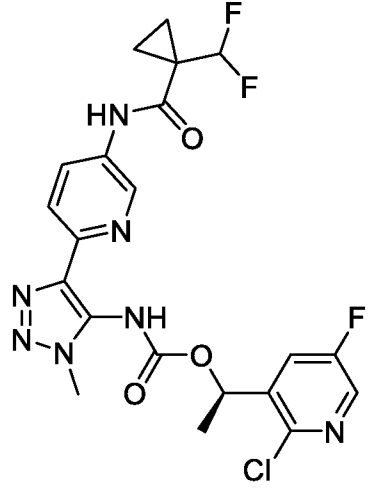
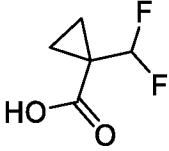
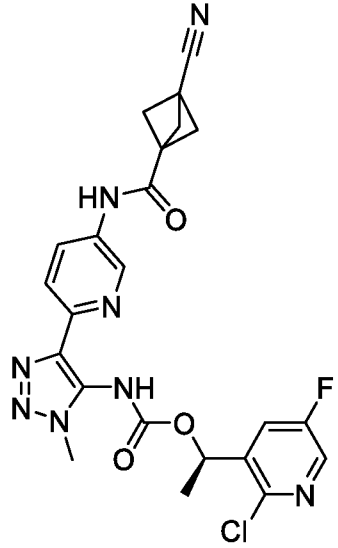
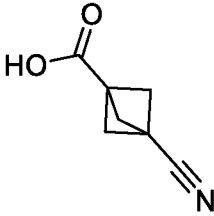
Соединение 156 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-метоксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			486,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,04 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 2H), 7,92 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,26–4,10 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 3,24 (дддд, J = 9,7, 8,5, 4,3, 1,0 Гц, 1H), 2,65–2,53 (м, 2H), 2,30 (дтд, J = 13,0, 6,1, 4,2 Гц, 2H), 1,65 (с, 3H).
Соединение 157 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1s,3S)-3-метоксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			486,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,01 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 2H), 7,92 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,91 (тт, J = 8,1, 6,7 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,85 (тт, J = 9,7, 7,7 Гц, 1H), 2,56 (дддд, J = 12,3, 7,5, 4,0, 1,3 Гц, 2H), 2,23 (дддк, J = 11,1, 9,4, 7,9, 1,6 Гц, 2H), 1,65 (с, 3H).

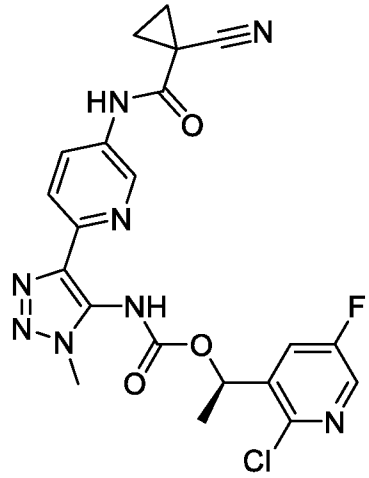
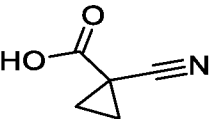
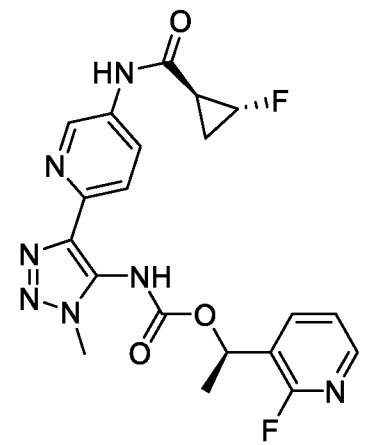
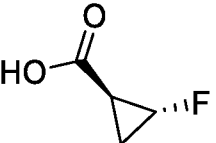
<i>Соединение 158</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,5R)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,99 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 2H), 7,92 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,09 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,03–3,93 (м, 4H), 3,82 (дд, J = 8,6, 1,8 Гц, 2H), 2,31–2,23 (м, 2H), 1,76 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H).
<i>Соединение 159</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,94 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,11 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 2H), 7,91 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,09 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,24 (дд, J = 5,0, 2,7 Гц, 1H), 4,12 (тд, J = 9,5, 3,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,58 (тд, J = 9,5, 7,7 Гц, 1H), 2,35–2,20 (м, 2H), 2,20–2,06 (м, 2H), 1,64 (с, 3H).

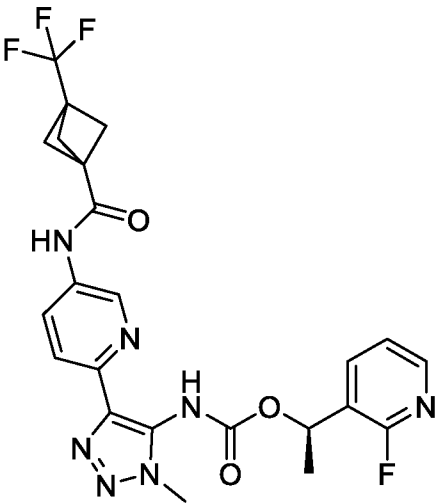
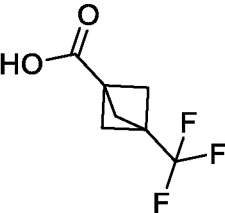
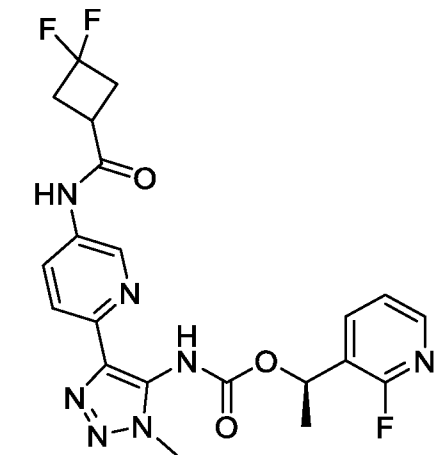
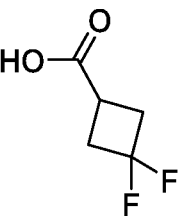
<i>Соединение 160</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1-(3-метилизоксазол-5-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			523,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,90 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22–8,00 (м, 2H), 7,92 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,08 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,76 (к, J = 4,3 Гц, 2H), 1,58 (д, J = 48,4 Гц, 3H), 1,46 (к, J = 4,3 Гц, 2H).
<i>Соединение 161</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			462,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,77 (с, 1H), 8,24–7,50 (м, 4H), 5,95 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,29 (дддд, J = 17,3, 10,4, 6,6, 1,6 Гц, 1H), 1,90–1,24 (м, 5H).

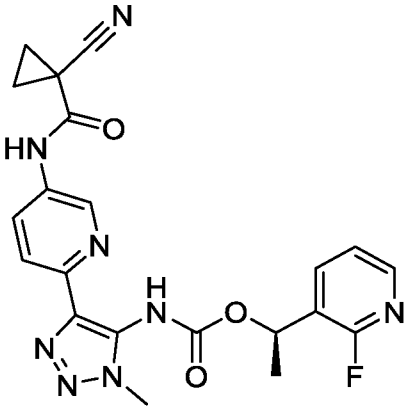
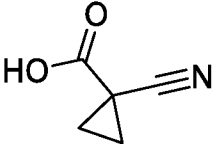
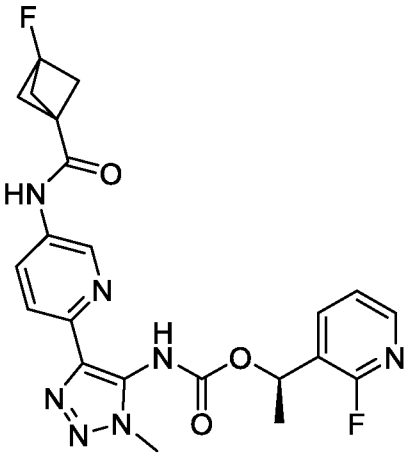
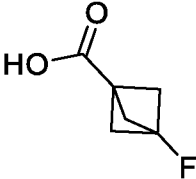
<i>Соединение 162</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианобикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			495,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (с, 1H), 8,22–7,58 (м, 4H), 5,94 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,64 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).
<i>Соединение 163</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-фторбикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			488,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,23–7,46 (м, 4H), 5,94 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,47 (д, J = 2,4 Гц, 6H), 1,62 (с, 3H).

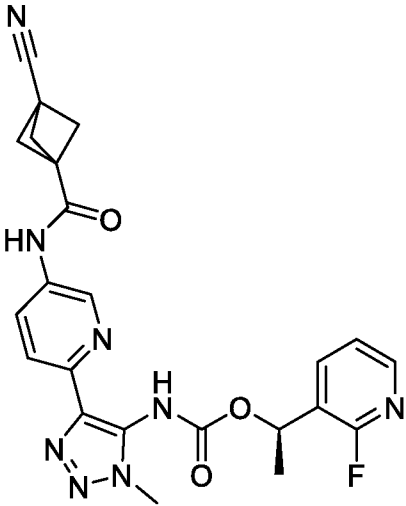
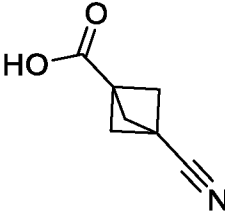
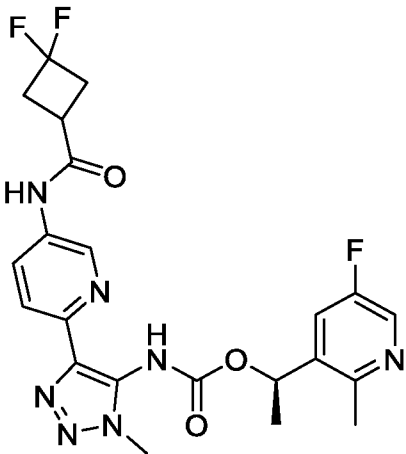
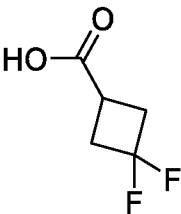
Соединение 164 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-((S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			480,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (с, 1H), 8,26–7,50 (м, 4H), 5,95 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,75 (ддд, J = 13,1, 10,8, 7,7 Гц, 1H), 2,23–2,07 (м, 1H), 1,98–1,79 (м, 1H), 1,62 (с, 3H).
Соединение 165 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			494,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,81 (ус, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,19 (ус, 1H), 8,08–7,94 (м, 2H), 7,91 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,58 (т, J = 56,9 Гц, 1H), 5,79 (ус, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,57 (ус, 3H), 1,42–1,30 (м, 2H), 1,25–1,08 (м, 2H).

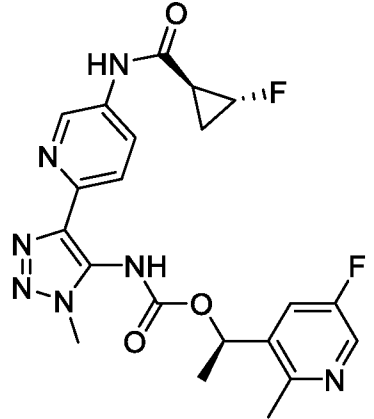
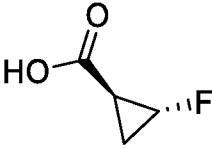
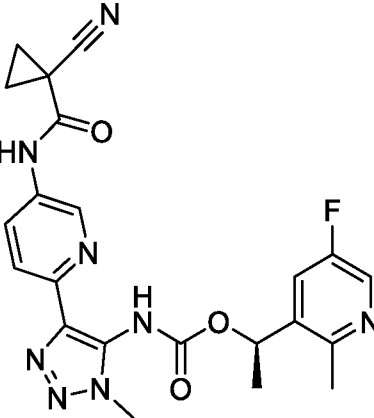
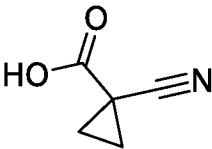
Соединение 166 (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			510,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,86 (yc, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,73 (yc, 1H), 8,42 (yc, 1H), 8,10–7,82 (м, 3H), 6,58 (т, J = 56,9 Гц, 1H), 5,83 (yc, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,57 (yc, 3H), 1,43–1,35 (м, 2H), 1,27–1,03 (м, 2H).
Соединение 167 (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			511,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,01 (с, 1H), 9,86 (yc, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,42 (yc, 1H), 8,12–7,80 (м, 3H), 5,83 (yc, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,58 (с, 6H), 1,56 (yc, 3H).

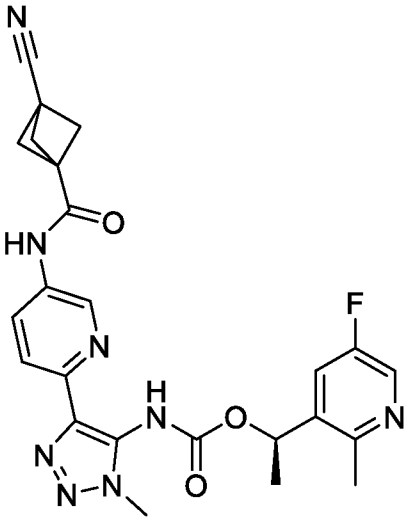
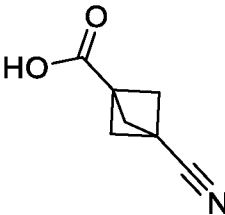
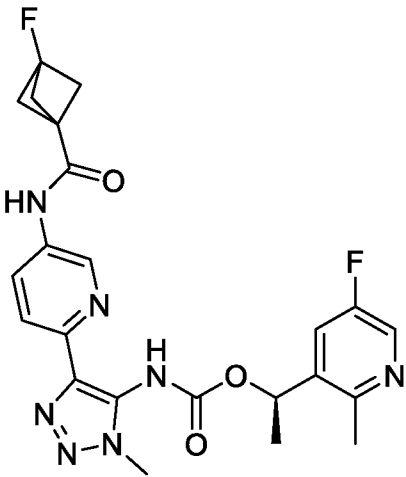
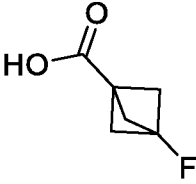
<i>Соединение 168</i> (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,28 (с, 1H), 9,89 (ус, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,43 (ус, 1H), 8,07–7,83 (м, 3H), 5,83 (ус, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,76–1,67 (м, 4H), 1,57 (ус, 3H).
<i>Соединение 169</i> (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			444,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (с, 1H), 8,43–7,72 (м, 4H), 7,35 (с, 1H), 5,99 (к, J = 6,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,29 (ддд, J = 17,3, 10,5, 6,6, 1,6 Гц, 1H), 1,80–1,46 (м, 4H), 1,40 (дк, J = 13,0, 6,5 Гц, 1H).

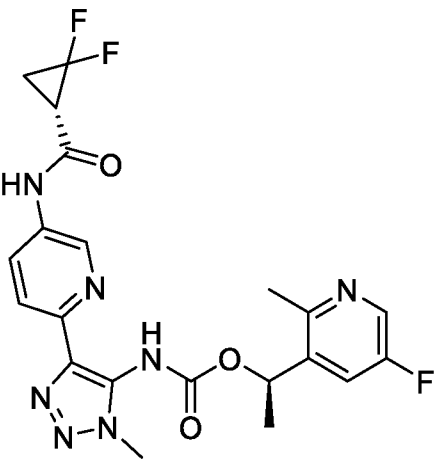
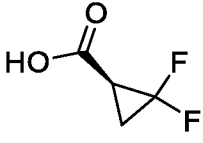
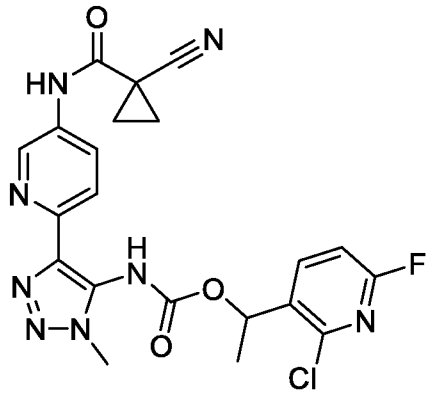
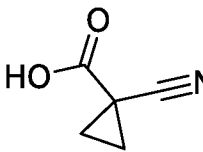
Соединение 170 (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			520,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,87 (с, 1H), 8,25–7,96 (м, 3H), 7,92 (дд, J = 8,6, 0,8 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,10–5,66 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,39 (с, 6H), 1,62 (с, 3H).
Соединение 171 (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			476,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,82 (с, 1H), 8,28–8,00 (м, 3H), 7,90 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54–7,10 (м, 1H), 6,14–5,79 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,17–3,13 (м, 1H), 3,03–2,72 (м, 4H), 1,62 (с, 3H).

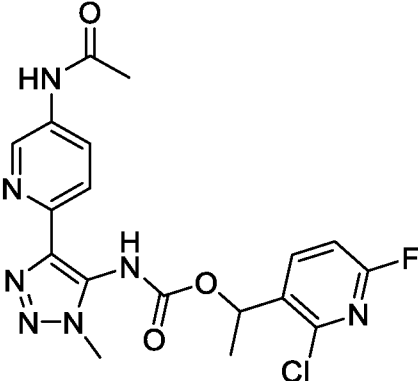
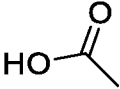
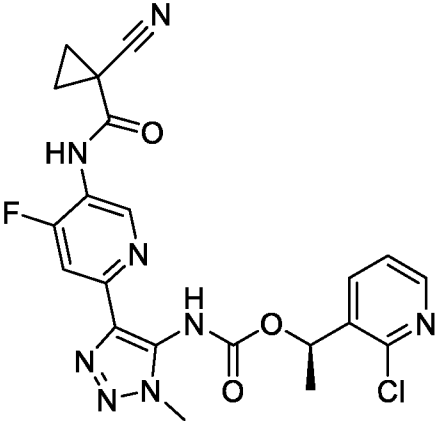
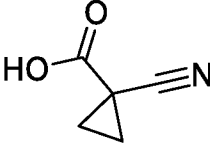
Соединение 172 (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			451,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,81 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,07 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,6, 0,8 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,99 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,88–1,42 (м, 8H).
Соединение 173 (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			470,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,24–8,02 (м, 3H), 7,91 (дд, J = 8,7, 0,8 Гц, 1H), 7,51–7,21 (м, 1H), 6,19–5,83 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,47 (д, J = 2,4 Гц, 6H), 1,80–1,44 (м, 3H).

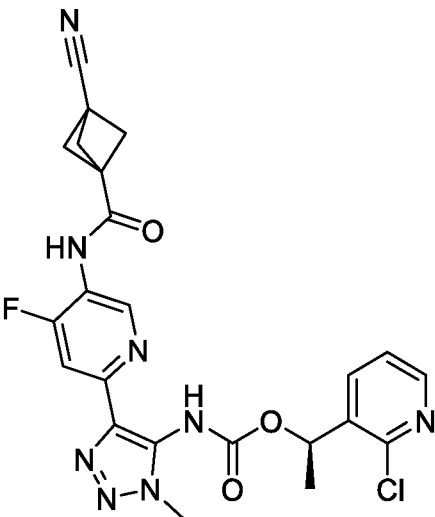
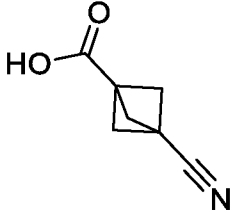
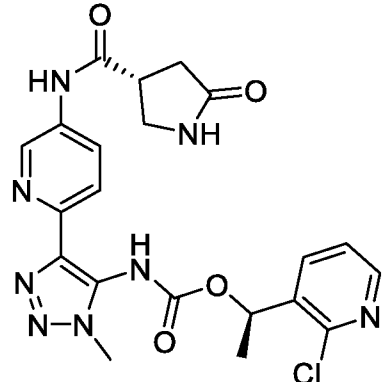
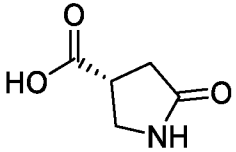
Соединение 174 (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			477,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,28–7,96 (м, 3H), 7,91 (дд, <i>J</i> = 8,7, 0,8 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,14–5,82 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,64 (с, 6H), 1,62 (с, 3H).
Соединение 175 (R)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			490,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,78 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,10 (дд, <i>J</i> = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, <i>J</i> = 8,7, 0,8 Гц, 1H), 7,84–7,40 (м, 1H), 6,14–5,72 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,22–3,08 (м, 1H), 3,07–2,71 (м, 4H), 2,56 (с, 3H), 1,80–1,39 (м, 3H).

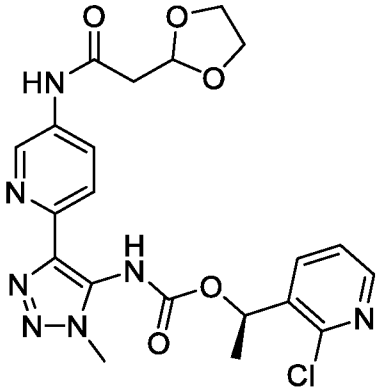
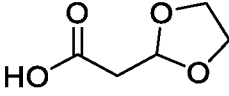
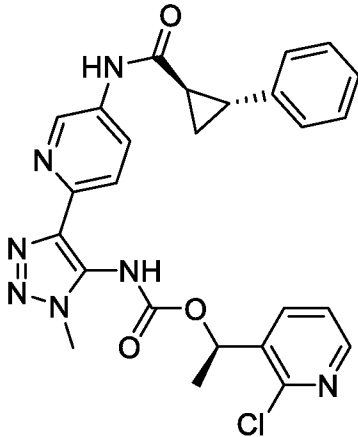
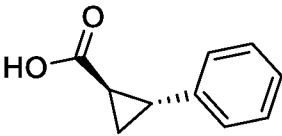
Соединение 176 (R)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			458,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,75 (с, 1H), 8,36–7,24 (м, 4H), 5,98 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,29 (ддд, J = 17,3, 10,5, 6,6, 1,6 Гц, 1H), 1,81–1,34 (м, 5H).
Соединение 177 (R)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			465,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,77 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,07 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 8,6, 0,8 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,18–5,80 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,81–1,67 (м, 4H), 1,59 (с, 3H).

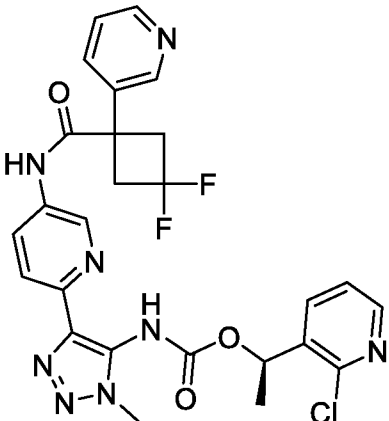
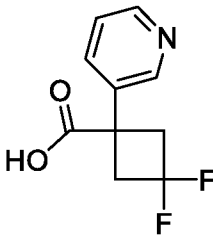
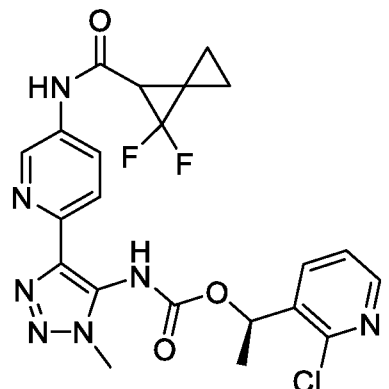
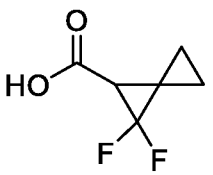
Соединение 178 (R)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			491,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,81 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,09 (дд, <i>J</i> = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,90 (дд, <i>J</i> = 8,6, 0,8 Гц, 1H), 7,86–7,51 (м, 1H), 6,10–5,87 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,64 (с, 6H), 2,56 (с, 3H), 1,59 (с, 3H).
Соединение 179 (R)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,82 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,10 (дд, <i>J</i> = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,90 (дд, <i>J</i> = 8,6, 0,8 Гц, 1H), 7,86–7,53 (м, 1H), 6,11–5,81 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,47 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 6H), 1,59 (с, 3H).

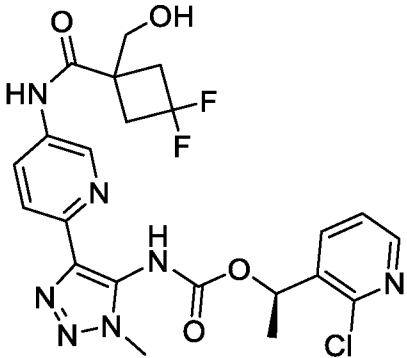
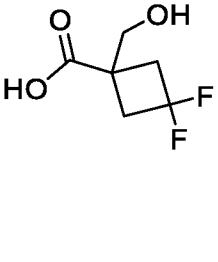
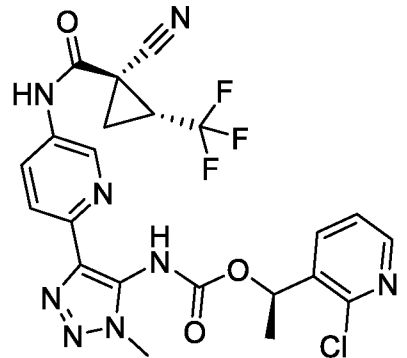
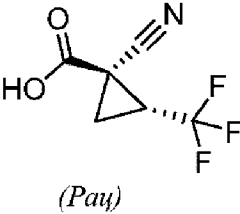
<i>Соединение 180</i> (R)-1-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)этил (4-(5-((S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			476,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,77 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,10 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 8,6, 0,8 Гц, 1H), 7,86–7,49 (м, 1H), 6,09–5,82 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,75 (ддд, J = 13,2, 10,8, 7,8 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,23–2,07 (м, 1H), 1,95–1,80 (м, 1H), 1,59 (с, 3H).
<i>Соединение 181</i> 1-(2-Хлор-6-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,93 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 2H), 7,97 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,86–1,75 (м, 2H), 1,75–1,67 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).

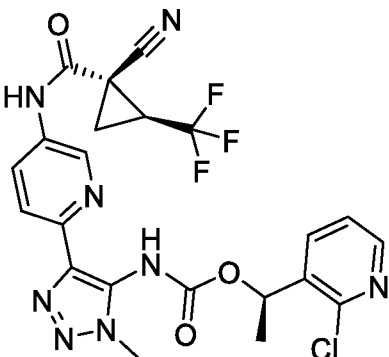
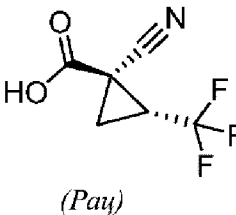
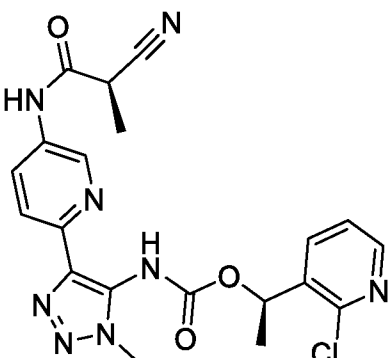
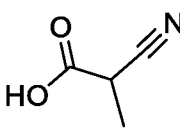
<i>Соединение 182</i> 1-(2-Хлор-6-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-ацетамидопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			434,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,00 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,08 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,63 (с, 3H).
<i>Соединение 183</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,84 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,16–5,98 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,86–1,69 (м, 4H), 1,61 (с, 3H).

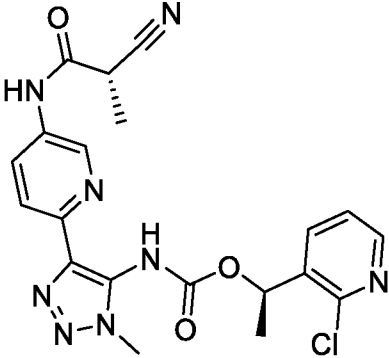
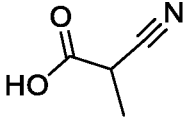
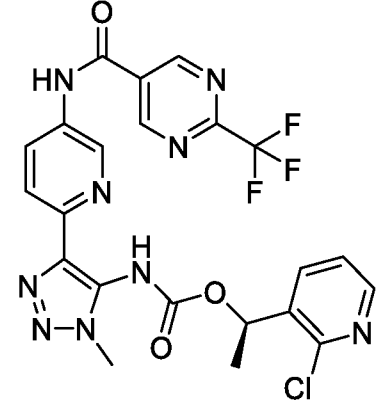
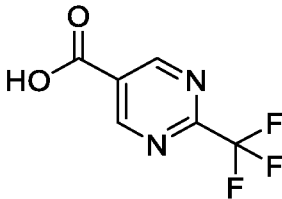
<i>Соединение 184</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			511,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,82 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,21–5,89 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,66 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).
<i>Соединение 195</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((R)-5-окспирролидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,02 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,25–8,01 (м, 2H), 7,93 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,78–3,62 (м, 2H), 3,54 (тт, J = 8,9, 6,6 Гц, 1H), 2,79–2,60 (м, 2H), 1,65 (с, 3H).

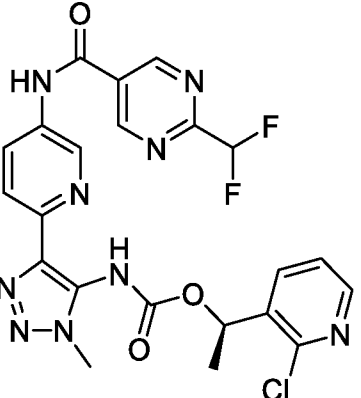
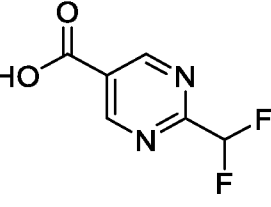
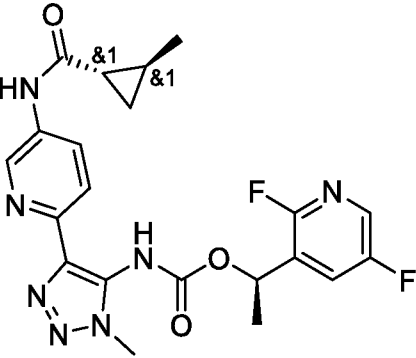
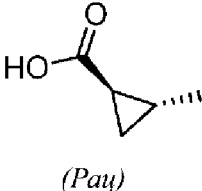
<i>Соединение 196</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)ацетамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			488,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,02 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 5,32 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 4,07–4,02 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,95–3,89 (м, 2H), 2,80 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 1,65 (с, 3H).
<i>Соединение 197</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(((1R,2R)-2-фенилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			518,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,43–7,77 (м, 4H), 7,65–7,05 (м, 6H), 6,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,54 (ддд, J = 8,8, 6,3, 4,1, 2,0 Гц, 1H), 2,10 (ддд, J = 8,2, 5,3, 4,1 Гц, 1H), 1,80–1,33 (м, 5H).

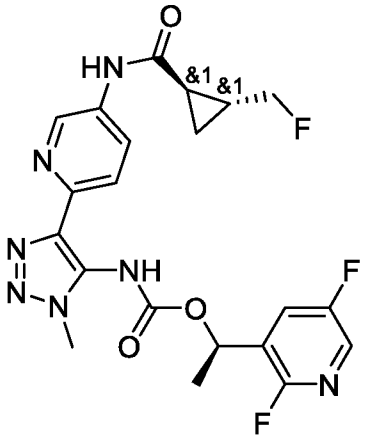
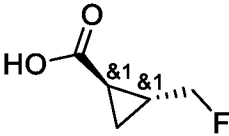
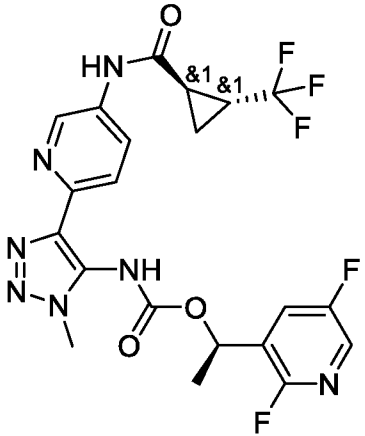
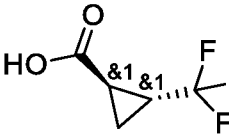
<i>Соединение 198</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифтор-1-(пиридин-3-ил)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			569,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,00 (с, 1H), 8,95–8,49 (м, 2H), 8,45–7,71 (м, 5H), 7,50 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,71 (м, 2H), 3,44–3,35 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).
<i>Соединение 199</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2,2-дифтороспиро[2.2]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			504,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,01 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,17 (ддд, J = 8,8, 4,3, 2,4 Гц, 2H), 7,94 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,98–2,90 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,51 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 1,48–1,39 (м, 1H), 1,33 (дк, J = 23,5, 7,6, 6,2 Гц, 2H).

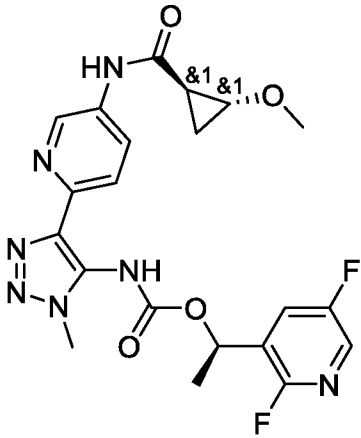
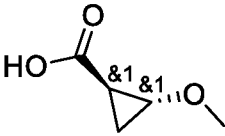
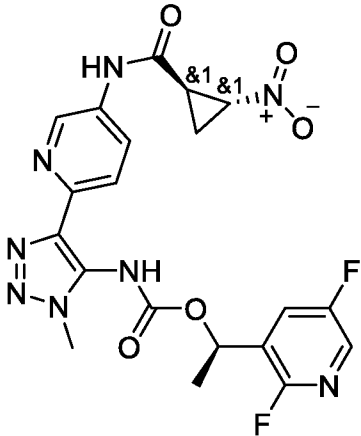
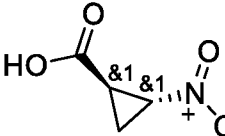
<i>Соединение 200</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			522,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,08 (с, 1H), 8,49–8,21 (м, 2H), 8,01 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 6,16–5,97 (м, 1H), 3,97 (м, 5H), 3,08 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).
<i>Соединение 201</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2R)-1-циано-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат		 (Рач)	535,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88–8,76 (м, 1H), 8,40–8,26 (м, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,91 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,07 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,10–2,91 (м, 1H), 2,27–2,08 (м, 2H), 1,62 (с, 3H).

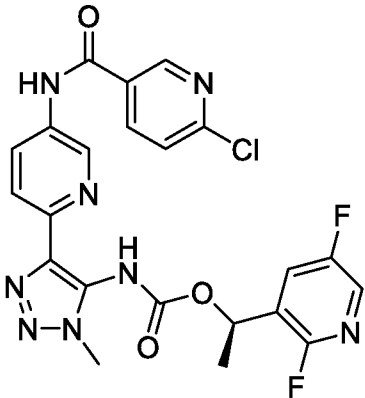
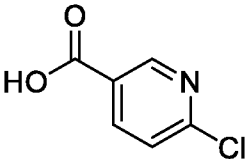
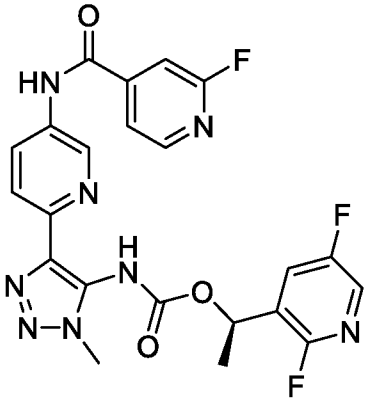
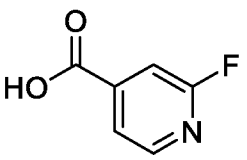
<i>Соединение 202</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2S)-1-циано-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат		 (Рac)	535,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,39–8,22 (м, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,92 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 6,07 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,12–2,95 (м, 1H), 2,24–2,07 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).
<i>Соединение 203</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((R)-2-цианопропанамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			455,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,05–8,72 (м, 1H), 8,44–8,23 (м, 1H), 8,19–7,79 (м, 3H), 7,44 (м, 1H), 6,07 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,92 (м, 1H), м 1,81–1,48 (м, 6H).

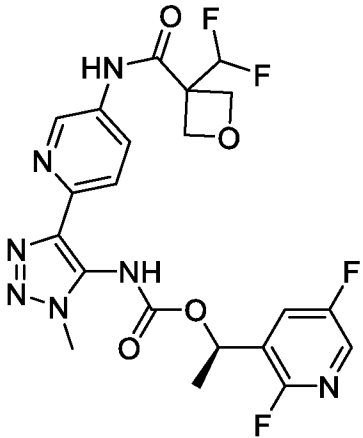
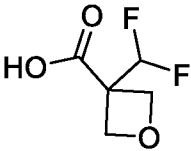
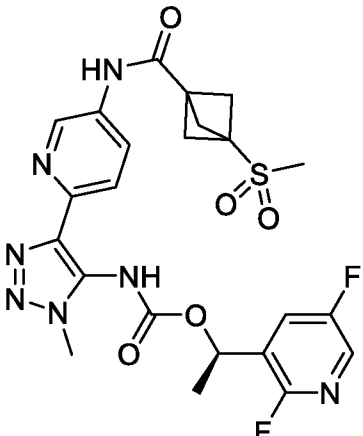
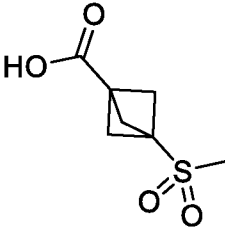
Соединение 204 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((S)-2-цианопропанамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			455,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (с, 1H), 8,39–8,22 (м, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,92 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 6,07 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,95–3,82 (м, 1H), 1,73–1,48 (м, 6H).
Соединение 205 (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			547,9	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,48 (с, 2H), 9,00 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,15–7,88 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 6,07 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

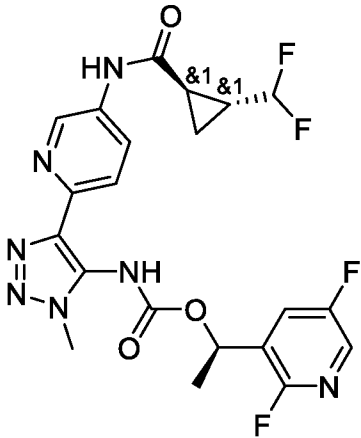
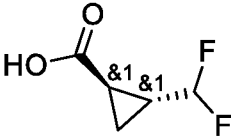
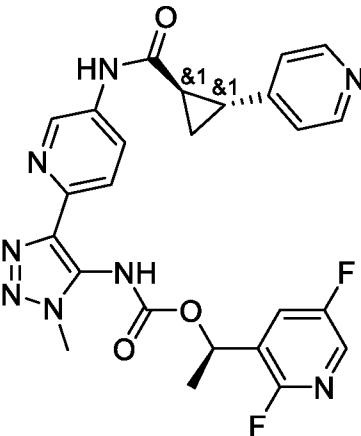
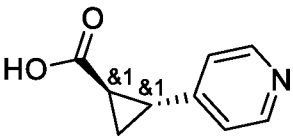
<i>Соединение 206</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-(диформетил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			530,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,43 (с, 2H), 9,00 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,15–7,84 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 6,84 (т, J = 54,2 Гц, 1H), 6,07 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).
<i>Соединение 207</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1R,2R)-2-метилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат		 (Pau)	458,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,78 (с, 1H), 8,27–7,50 (м, 4H), 5,95 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,82–1,31 (м, 5H), 1,26–1,15 (м, 4H), 0,76 (ддд, J = 8,0, 6,3, 3,9 Гц, 1H).

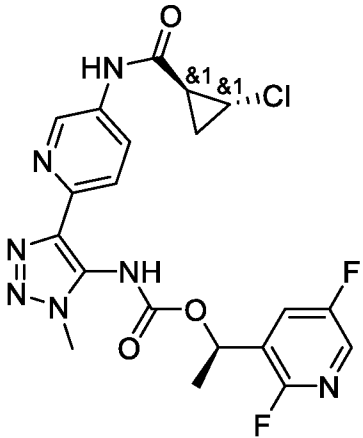
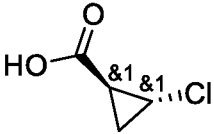
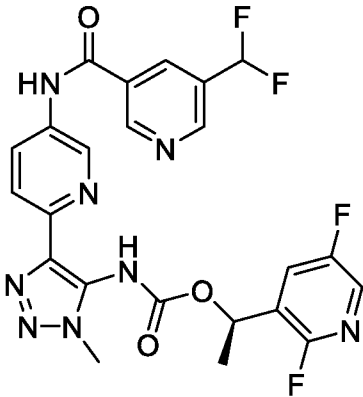
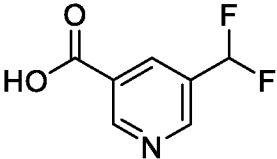
Соединение 208 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1RS,2RS)-2-(фторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			476,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (с, 1H), 8,23–7,52 (м, 4H), 5,95 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,53 (ддд, J = 48,7, 10,0, 5,8 Гц, 1H), 4,38–4,09 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,92–1,79 (м, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,31 (дк, J = 8,3, 3,8 Гц, 1H), 1,01 (дт, J = 10,8, 5,5 Гц, 1H).
Соединение 209 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1RS,2RS)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			512,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (с, 1H), 8,34–7,48 (м, 4H), 5,95 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,38–2,13 (м, 2H), 1,85–1,18 (м, 5H).

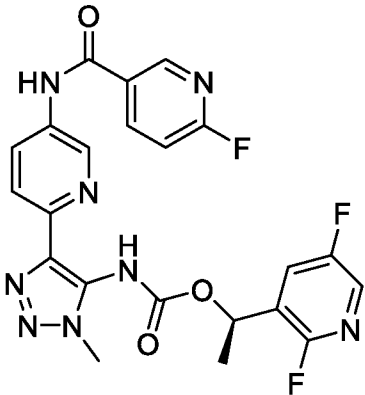
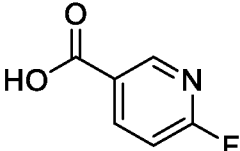
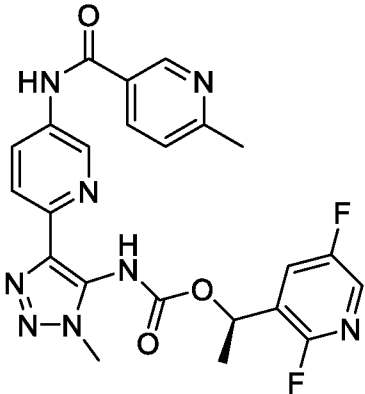
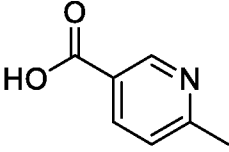
Соединение 210 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2R)-2-метоксициклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			474,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,77 (с, 1H), 8,32–7,55 (м, 4H), 5,95 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,61 (ддт, J = 6,1, 3,9, 1,8 Гц, 1H), 3,44 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 1,96 (ддд, J = 9,5, 5,8, 2,0 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,38–1,19 (м, 2H).
Соединение 211 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1R,2R)-2-нитроциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			489,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,78 (с, 1H), 8,34–7,55 (м, 4H), 5,94 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,77–4,63 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,96 (ддд, J = 10,0, 7,1, 2,7 Гц, 1H), 2,17–2,02 (м, 1H), 1,84 (тдд, J = 7,1, 5,7, 1,1 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H).

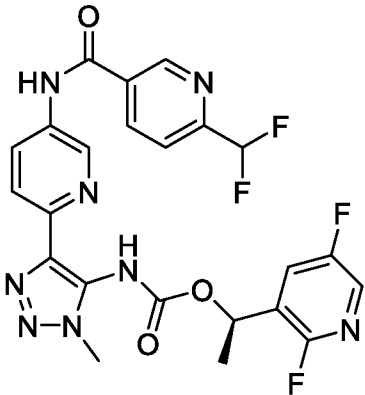
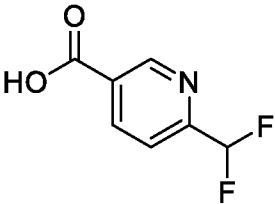
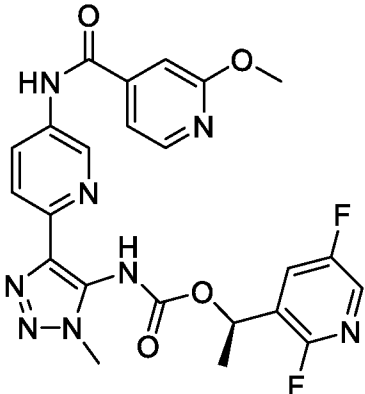
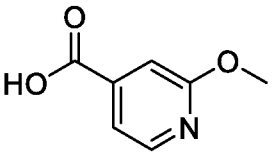
Соединение 212 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			515,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,03–8,85 (м, 2H), 8,35 (дд, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99–7,72 (м, 2H), 7,64 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).
Соединение 213 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-фторизоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			499,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,95 (с, 1H), 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,97 (дд, J = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 7,94–7,68 (м, 2H), 7,59 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

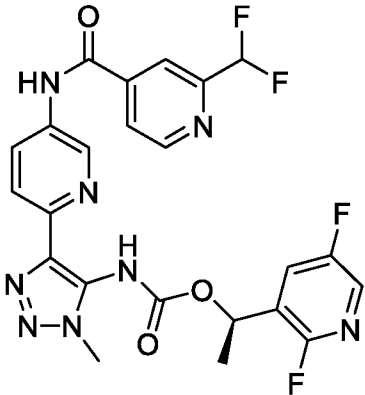
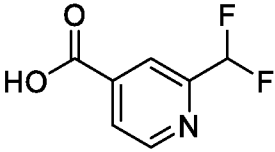
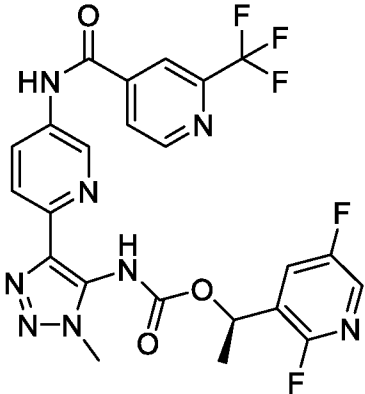
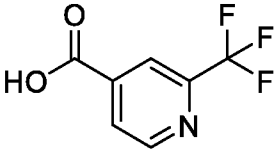
<i>Соединение 214</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-(дифторметил)оксетан-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			510,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,83 (с, 1H), 8,28–7,35 (м, 4H), 6,43 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,03 (дт, J = 7,0, 1,8 Гц, 2H), 4,85 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).
<i>Соединение 215</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-(метилсульфонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			548,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,85 (с, 1H), 8,22–7,49 (м, 4H), 5,95 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,58 (с, 6H), 1,62 (с, 3H).

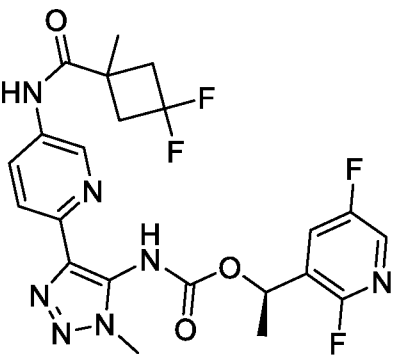
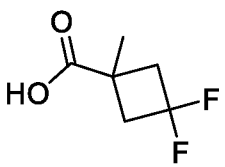
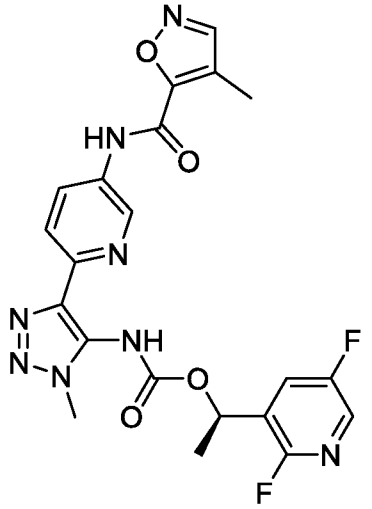
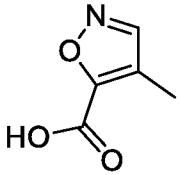
Соединение 216 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1RS,2RS)-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			519,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,12–7,72 (м, H), 6,20–5,96 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,61 (м, 1H), 2,13–1,96 (м, 2H), 1,65 (с, 3H).
Соединение 217 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1RS,2RS)-2-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			521,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (с, 1H), 8,47–8,36 (м, 2H), 8,16–7,77 (м, 4H), 7,31–7,23 (м, 2H), 5,95 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,56 (ддд, J = 9,1, 6,3, 4,0 Гц, 1H), 2,25 (ддд, J = 8,5, 5,5, 4,0 Гц, 1H), 1,83–1,35 (м, 5H).

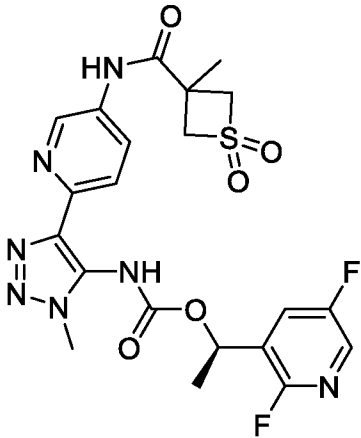
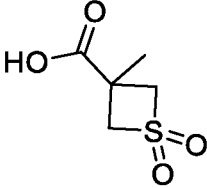
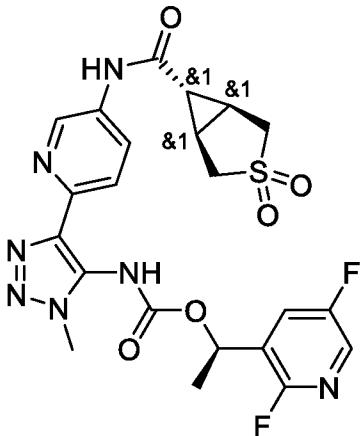
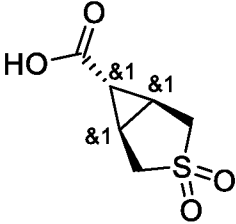
Соединение 218 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2R)-2-хлорциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			478,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (с, 1H), 8,24–7,51 (м, 4H), 5,95 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,36 (ддд, J = 8,6, 5,7, 3,7 Гц, 1H), 2,18–2,07 (м, 1H), 1,89–1,33 (м, 5H).
Соединение 219 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(5-(диформетил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			531,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,34–9,18 (м, 1H), 9,01–8,90 (м, 2H), 8,58 (с, 1H), 8,26 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00–7,75 (м, 2H), 7,05 (т, J = 55,3 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

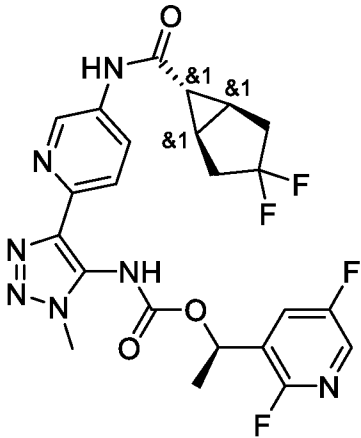
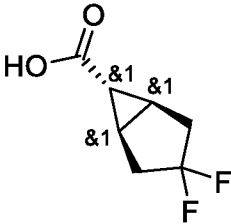
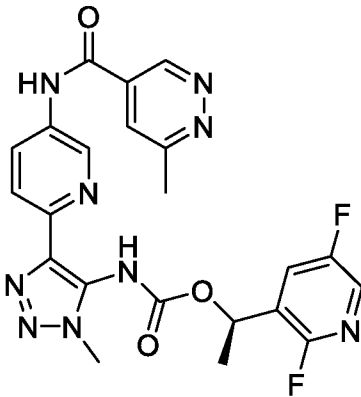
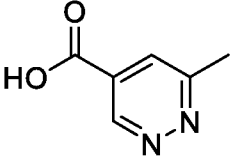
<i>Соединение 220</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-фторникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			499,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,94 (с, 1H), 8,83 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,50 (дд, J = 8,6, 7,5, 2,6 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,98–7,67 (м, 2H), 7,24 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
<i>Соединение 221</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-метилникотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			495,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,29 (дд, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99–7,66 (м, 2H), 7,48 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

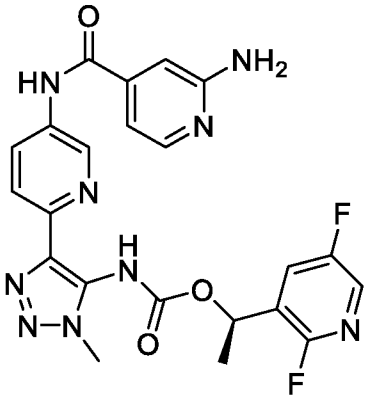
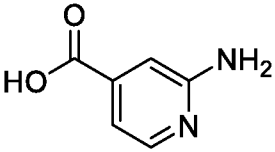
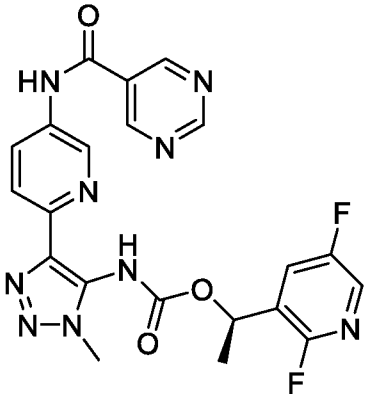
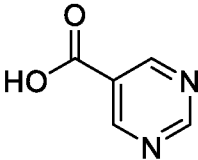
Соединение 222 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-дифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			531,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,19 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,52 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,97 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,90–7,61 (м, 2H), 6,82 (т, J = 55,0 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).
Соединение 223 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-метоксиизоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			511,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,94 (с, 1H), 8,32 (дд, J = 5,3, 0,8 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00–7,71 (м, 2H), 7,43 (дд, J = 5,3, 1,5 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 1,5, 0,8 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,06–3,92 (м, 6H), 1,60 (с, 3H).

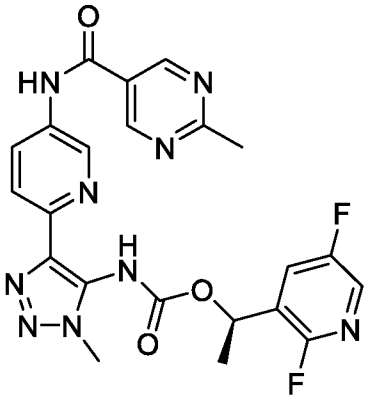
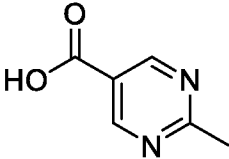
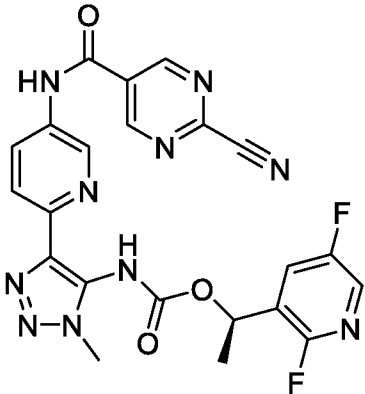
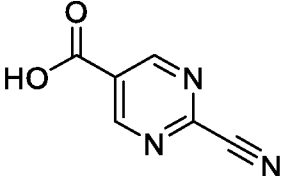
<i>Соединение 224</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-(дифторметил)изоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			531,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,97 (с, 1H), 8,86 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,32–8,19 (м, 2H), 8,10–8,01 (м, 2H), 8,00–7,75 (м, 2H), 6,85 (т, J = 55,1 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
<i>Соединение 225</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-(трифторметил)изоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			549,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,10–8,85 (м, 2H), 8,35 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 5,0, 1,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,01–7,66 (м, 2H), 5,94 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

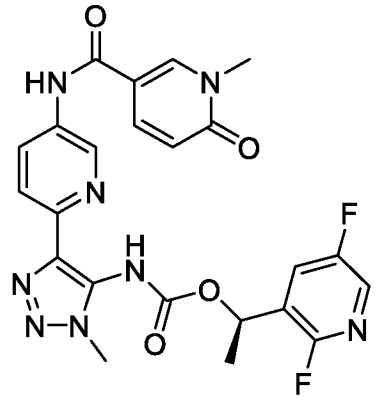
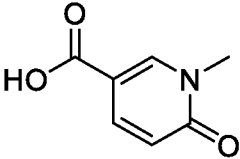
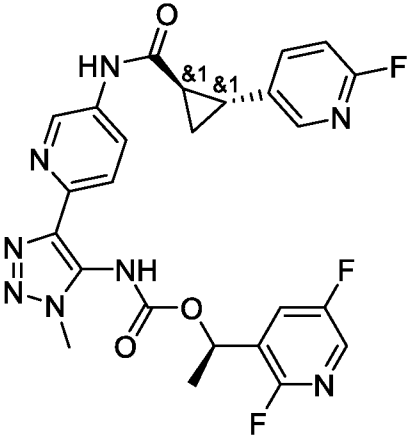
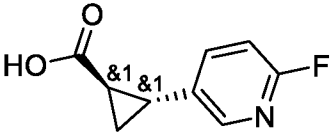
<i>Соединение 226</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифтор-1-метилциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			508,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,04 (с, 1H), 8,42–8,18 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96 (м, 2H), 5,96 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,27–2,96 (м, 2H), 2,70–2,41 (м, 2H), 1,64 (с, 6H).
<i>Соединение 227</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(4-метилизоксазол-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (yc, 1H), 9,82 (yc, 1H), 8,89 (yc, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,29–7,25 (м, 4H), 5,80 (yc, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,40 (yc, 3H).

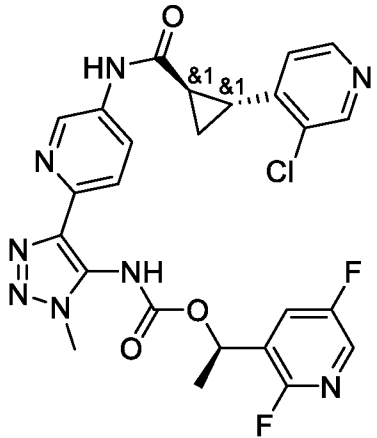
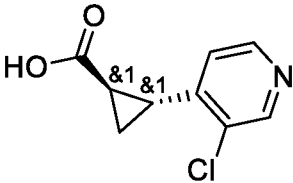
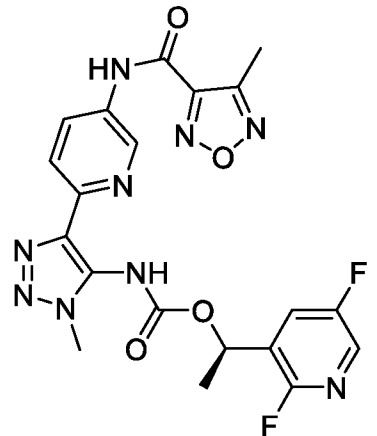
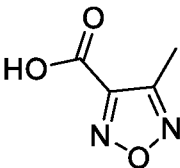
Соединение 228 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			522,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,81 (с, 1H), 8,23–7,60 (м, 4H), 5,95 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,80–4,68 (м, 2H), 4,14–3,91 (м, 5H), 1,86 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).
Соединение 229 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,5SR,6SR)-3,3-диоксидо-3-тиабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			534,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,77 (с, 1H), 8,27–7,62 (м, 4H), 5,95 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,61–3,44 (м, 2H), 2,46–2,31 (м, 2H), 2,29–2,18 (м, 1H), 1,62 (с, 3H).

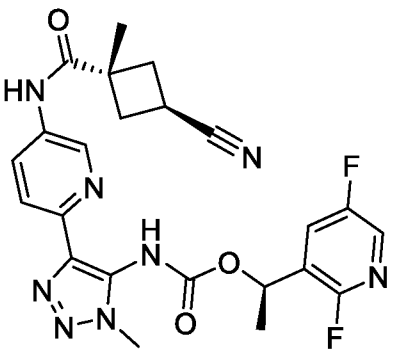
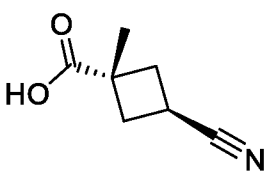
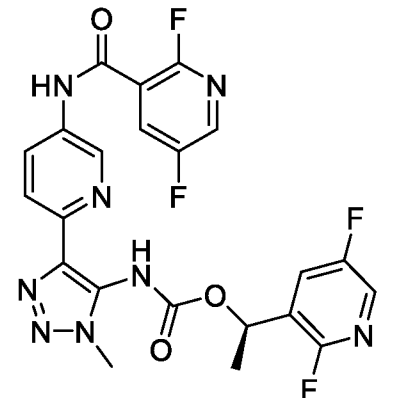
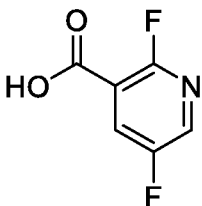
<i>Соединение 230</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1RS,5SR,6SR)-3,3-дифторбицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата			520,2	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,77 (с, 1H), 8,18–7,59 (м, 4H), 6,09–5,77 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,55 (дтд, J = 23,8, 14,4, 3,1 Гц, 2H), 2,31 (дд, J = 19,4, 14,9 Гц, 2H), 2,13–1,99 (м, 2H), 1,85 (к, J = 3,0 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H).
<i>Соединение 231</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-метилпиридазин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			496,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,49 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,25 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,02–7,70 (м, 2H), 5,94 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

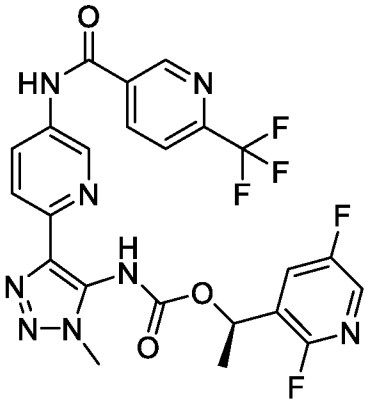
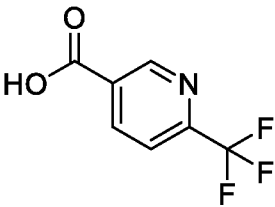
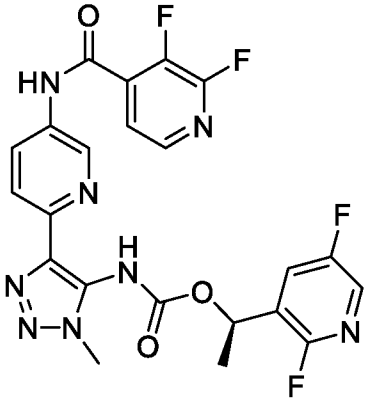
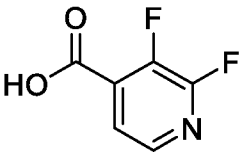
Соединение 232 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-аминоизоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			496,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,93 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,09–8,05 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,99–7,76 (м, 2H), 7,10–6,96 (м, 2H), 5,94 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 233 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			482,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,39–9,23 (м, 3H), 8,95 (с, 1H), 8,25 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,00–7,91 (м, 2H), 5,95 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

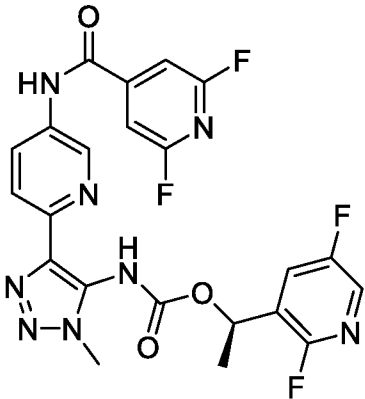
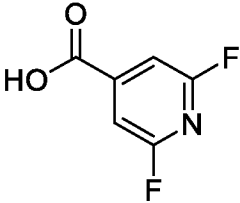
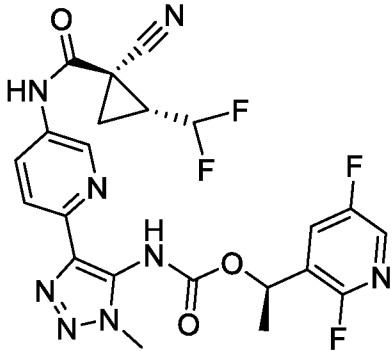
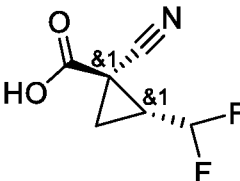
<i>Соединение 234</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-метилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			496,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,21 (с, 2H), 8,94 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,00–7,91 (м, 2H), 5,94 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
<i>Соединение 235</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-цианопиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			507,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 9,48 (с, 2H), 8,88 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 2H), 8,07–7,86 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,55 (с, 3H).

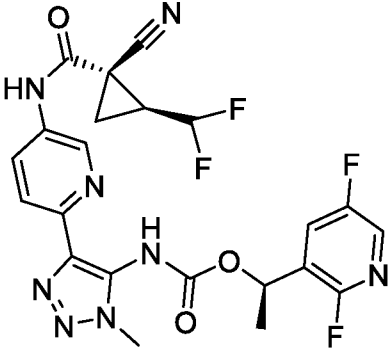
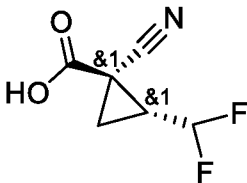
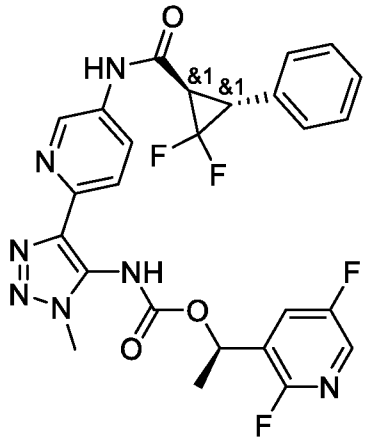
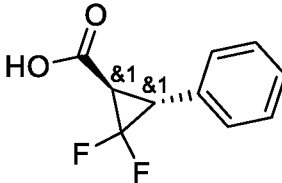
Соединение 236 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			511,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,50 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 9,5, 2,7 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,97–7,73 (м, 2H), 6,61 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 237 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2R)-2-(6-фторпиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			539,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (с, 1H), 8,21–7,66 (м, 6H), 7,04 (дд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,60 (дт, J = 10,1, 5,4 Гц, 1H), 2,14 (ддд, J = 8,3, 5,2, 4,1 Гц, 1H), 1,84–1,34 (м, 5H).

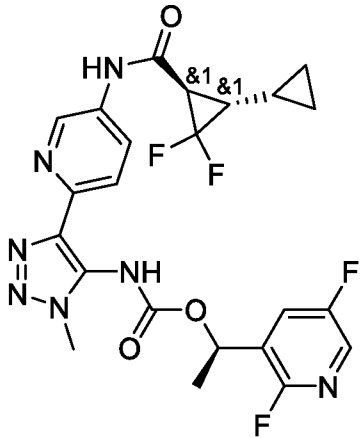
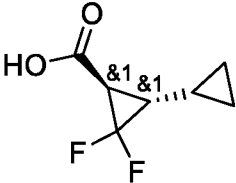
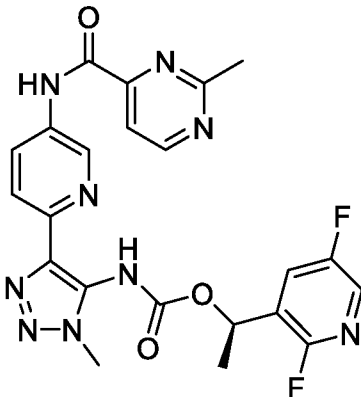
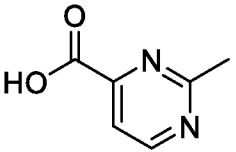
Соединение 238 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1RS,2RS)-2-(3-хлорпиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			555,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,80 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,42 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,25–7,51 (м, 4H), 7,20 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,84 (дддд, J = 8,6, 6,3, 4,4, 1,5 Гц, 1H), 2,24–2,10 (м, 1H), 1,90–1,31 (м, 5H).
Соединение 239 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			486,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,33 (yc, 1H), 9,82 (yc, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,29–8,10 (м, 2H), 8,10–7,74 (м, 2H), 5,80 (yc, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,56 (yc, 3H).

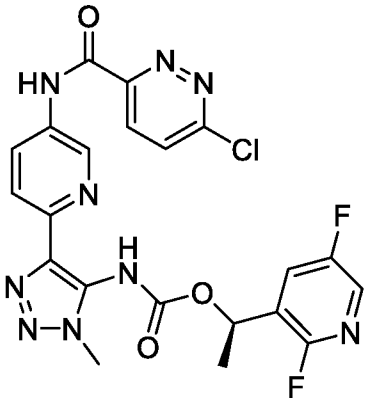
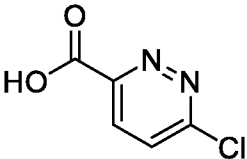
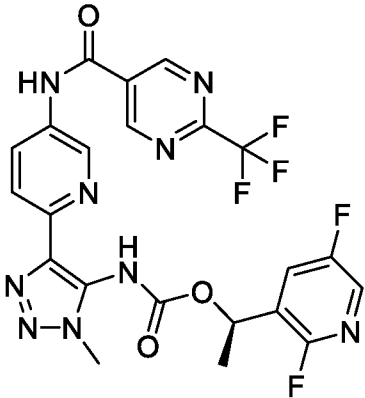
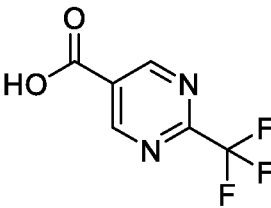
<i>Соединение 240</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-циано-1-метилциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			497,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,03 (с, 1H), 8,27 (м, 1H), 8,13–7,74 (м, 3H), 5,95 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,28–3,13 (м, 1H), 3,11–2,98 (м, 2H), 2,35 (м, 2H), 1,66 (с, 6H).
<i>Соединение 241</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2,5-дифторникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			517,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,31 (дд, J = 3,1, 1,7 Гц, 1H), 8,25–8,10 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,01–7,93 (м, 2H), 5,94 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

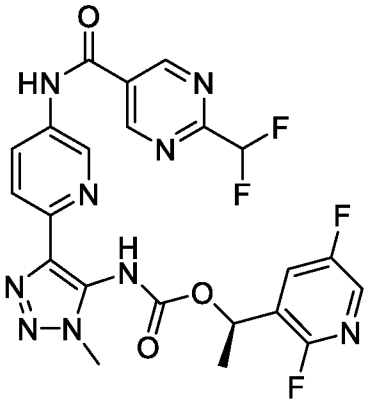
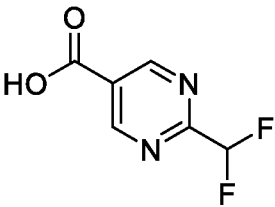
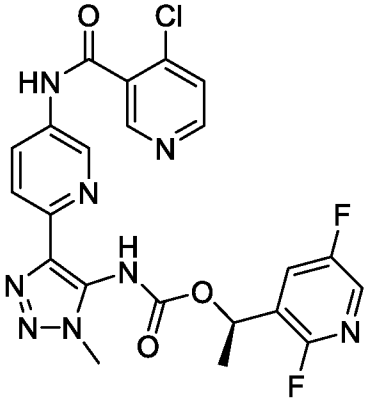
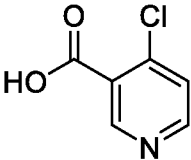
Соединение 242 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			549,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,25 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 9,06–8,84 (м, 1H), 8,56 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98–7,72 (м, 2H), 5,95 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 243 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2,3-дифторизоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			516,9	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 5,0, 1,4 Гц, 1H), 8,08–7,69 (м, 3H), 7,61 (дд, J = 5,0, 4,1 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

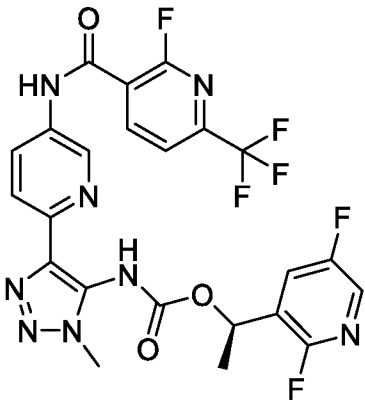
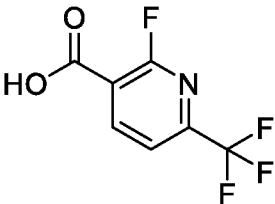
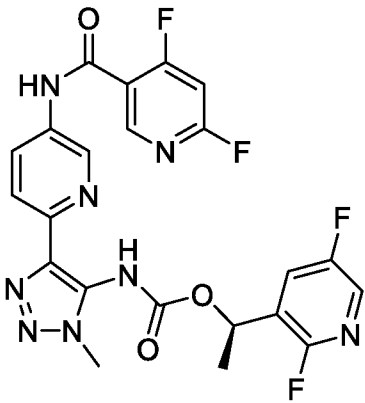
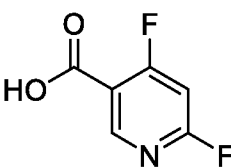
Соединение 244 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2,6-дифторизоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			516,9	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,94 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,12–7,67 (м, 3H), 7,52 (с, 2H), 5,94 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).
Соединение 245 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2R)-1-циано-2-(диформетил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			519,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (с, 1H), 8,16–7,99 (м, 2H), 7,93 (м, 2H), 6,20–5,93 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,66–2,48 (м, 1H), 2,10–1,90 (м, 2H), 1,61 (с, 3H).

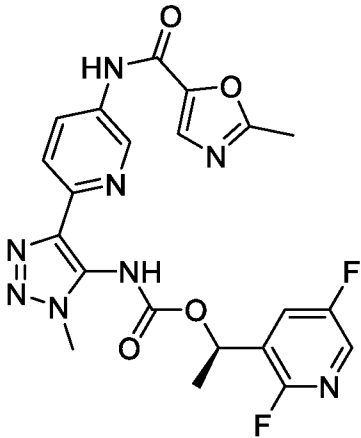
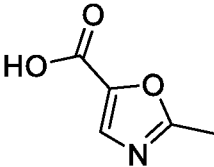
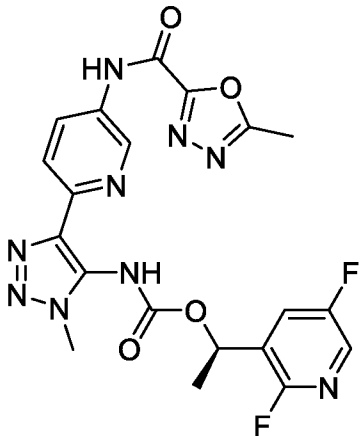
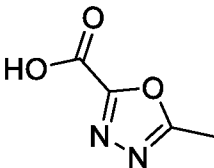
Соединение 246 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-((1S,2S)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			519,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,80 (с, 1H), 8,15–7,99 (м, 2H), 7,98–7,83 (м, 2H), 6,20–5,94 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,59 (м, 1H), 2,10–1,92 (м, 2H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 247 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-((1RS,3RS)-2,2-дифтор-3-фенилциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			556,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,82 (с, 1H), 8,31–7,66 (м, 4H), 7,49–7,24 (м, 5H), 5,95 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,65 (ддд, J = 11,7, 7,8, 5,1 Гц, 1H), 3,09 (ддд, J = 11,2, 7,9, 3,0 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H).

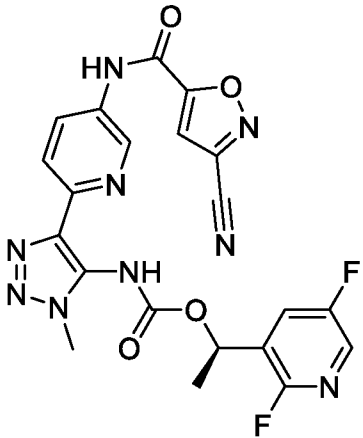
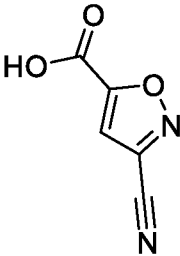
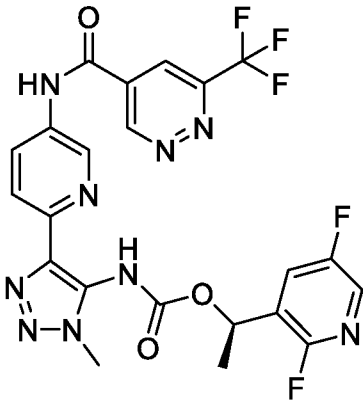
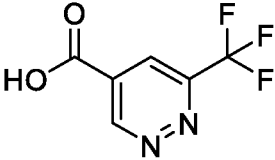
Соединение 248 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2SR)-3,3-дифтор-[1,1'-би(циклопропан)]-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			520,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,76 (с, 1H), 8,26–7,59 (м, 4H), 5,94 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,44 (дд, J = 13,2, 7,4 Гц, 1H), 2,26 (дтд, J = 13,6, 7,0, 3,6 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,07–0,82 (м, 1H), 0,81–0,53 (м, 2H), 0,53–0,24 (м, 2H).
Соединение 249 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-метилпиримидин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			496,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,05 (с, 1H), 8,97 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,35 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,10–7,70 (м, 4H), 5,95 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

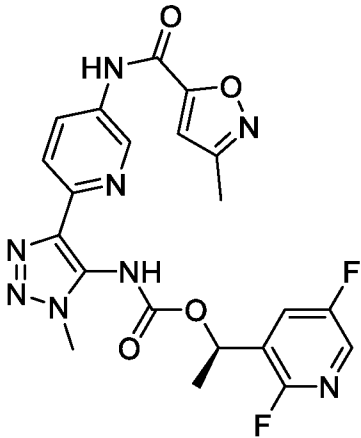
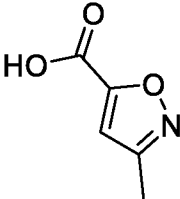
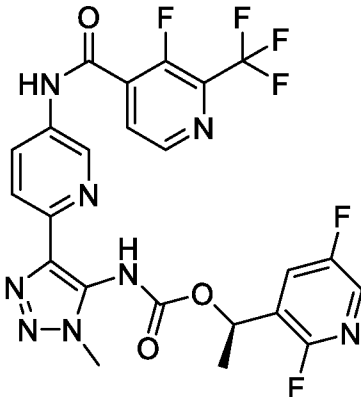
<i>Соединение 250</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорпиридазин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			516,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,06 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,35 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,04 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 8,01–7,95 (м, 2H), 5,95 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
<i>Соединение 251</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			550,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,47 (с, 2H), 8,95 (с, 1H), 8,25 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,95 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

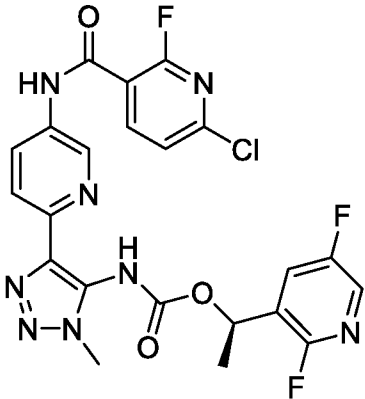
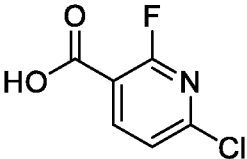
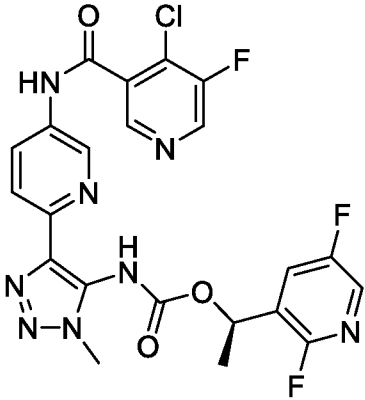
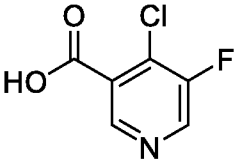
Соединение 252 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-(диформетил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			532,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,42 (с, 2H), 9,01–8,87 (м, 1H), 8,25 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,7, 0,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 45,1 Гц, 1H), 6,84 (т, J = 54,1 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 253 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(4-хлорникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			515,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,62 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00–7,94 (м, 2H), 7,66 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

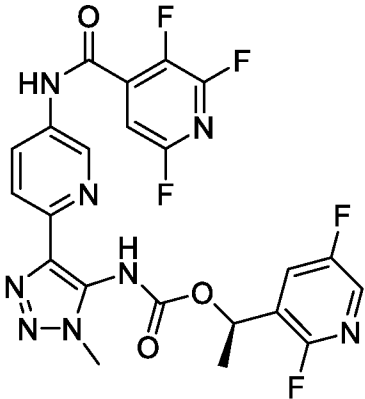
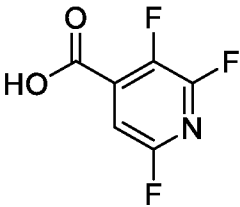
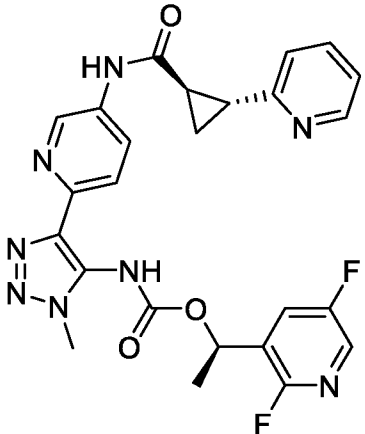
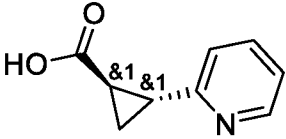
Соединение 254 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-фтор-6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			566,9	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,54 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,7, 0,8 Гц, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 5,94 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 255 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(4,6-дифторникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			517,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,65 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00–7,73 (м, 2H), 7,16 (дд, J = 9,8, 1,7 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

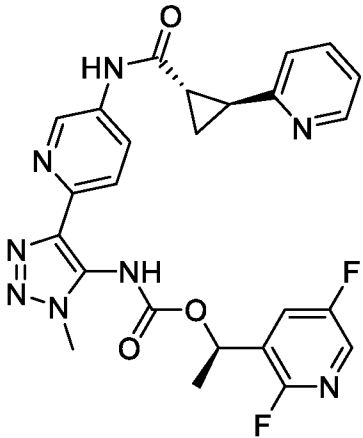
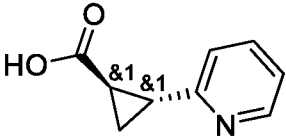
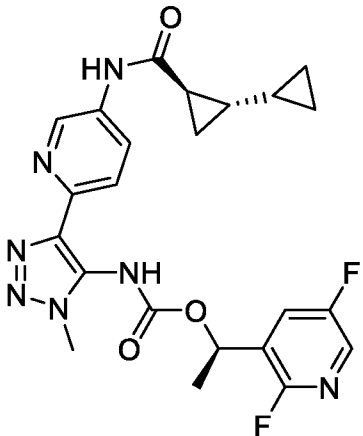
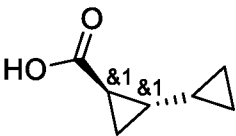
<i>Соединение 256</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-метилоксазол-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,59 (yc, 1H), 9,82 (yc, 1H), 8,85 (yc, 1H), 8,36–8,12 (м, 2H), 8,11–7,83 (м, 3H), 5,80 (yc, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,57 (yc, 3H).
<i>Соединение 257</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			486,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,47 (yc, 1H), 9,80 (yc, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,39–8,11 (м, 2H), 8,11–7,64 (м, 2H), 5,80 (yc, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,38 (д, J = 118,8 Гц, 3H).

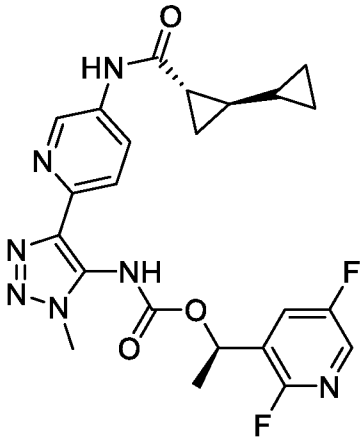
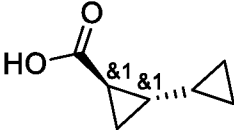
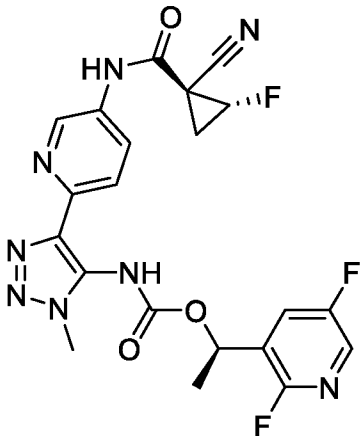
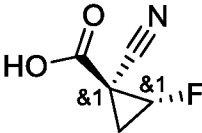
Соединение 258 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианоизоксазол-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			495,9	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,38–7,56 (м, 5H), 5,80 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,56 (с, 3H).
Соединение 259 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-(трифторметил)пиридазин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			550,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,63 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,01–7,64 (м, 2H), 5,95 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

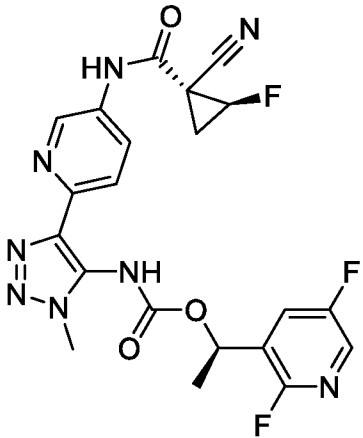
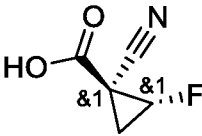
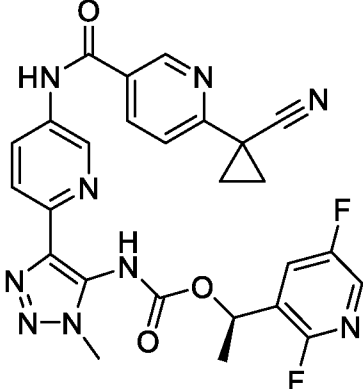
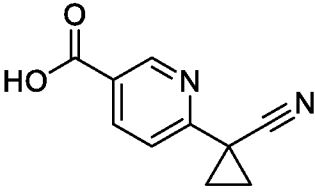
<i>Соединение 260</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-метилизоксазол-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (yc, 1H), 9,82 (yc, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,38–7,69 (м, 4H), 7,16 (с, 1H), 5,78 (yc, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,56 (yc, 3H).
<i>Соединение 261</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			567,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,69 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,07–7,76 (м, 4H), 5,94 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

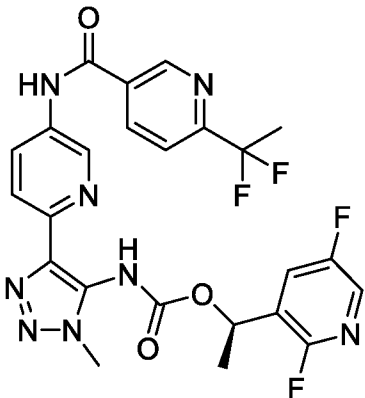
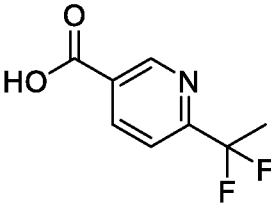
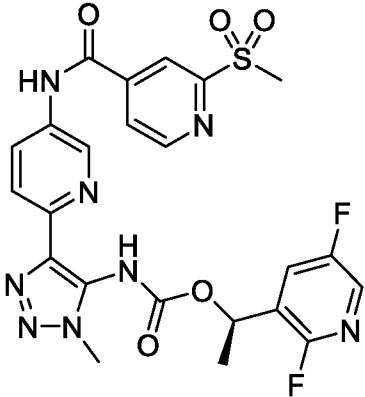
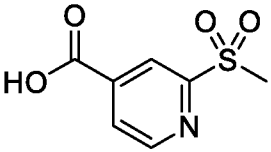
Соединение 262 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлор-2-фторникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			533,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,32 (дд, J = 9,1, 7,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00–7,75 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).
Соединение 263 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(4-хлор-5-фторникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			533,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,71 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00–7,76 (м, 2H), 5,94 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

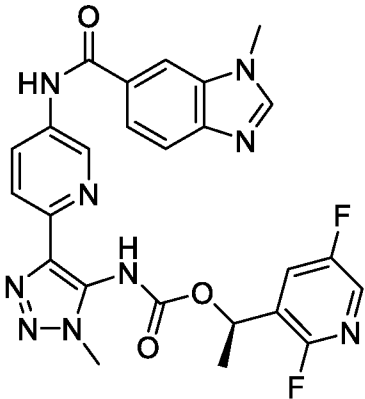
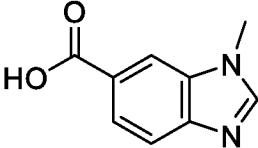
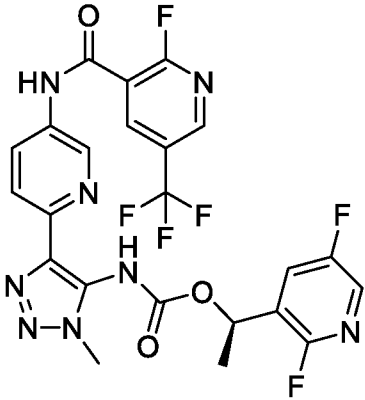
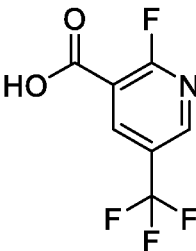
Соединение 264 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2,3,6-трифторизоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			535,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,87 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,07–7,71 (м, 3H), 7,36 (т, J = 2,9 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).
Соединение 265 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1R,2R)-2-(пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			521,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,80 (с, 1H), 8,58–8,32 (м, 1H), 8,27–7,60 (м, 5H), 7,40 (дд, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J = 7,5, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,68 (ддд, J = 9,5, 6,2, 3,9 Гц, 1H), 2,51–2,28 (м, 1H), 1,85–1,51 (м, 5H).

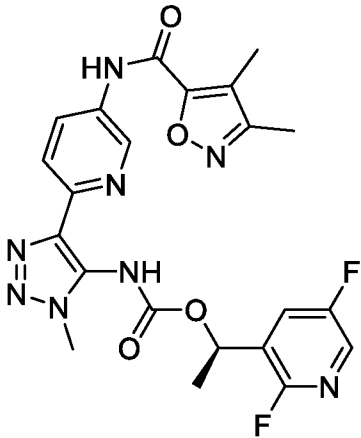
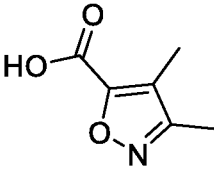
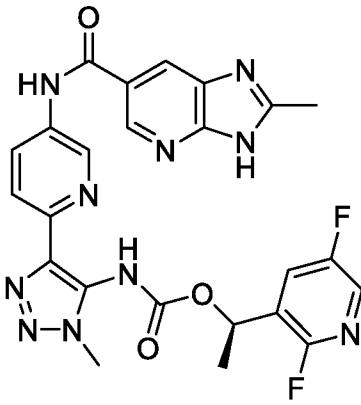
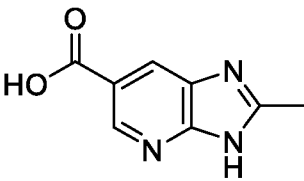
Соединение 266 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1S,2S)-2-(пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			521,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,80 (с, 1H), 8,52–8,38 (м, 1H), 8,22–7,60 (м, 5H), 7,48–7,32 (м, 1H), 7,24 (дд, J = 7,6, 5,0, 1,2 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,68 (дд, J = 9,3, 6,1, 3,8 Гц, 1H), 2,39 (дд, J = 9,1, 5,5, 3,9 Гц, 1H), 1,82–1,50 (м, 5H).
Соединение 267 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2R)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,77 (с, 1H), 8,39–7,53 (м, 4H), 5,94 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,56 (дт, J = 72,3, 9,9, 4,5 Гц, 5H), 1,13 (дт, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 0,94 (тд, J = 8,2, 4,8 Гц, 1H), 0,84–0,71 (м, 1H), 0,57–0,36 (м, 2H), 0,22 (д, J = 4,9 Гц, 2H).

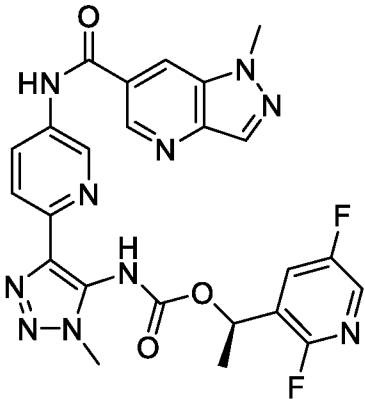
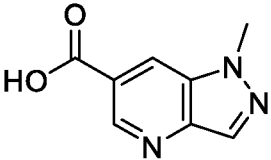
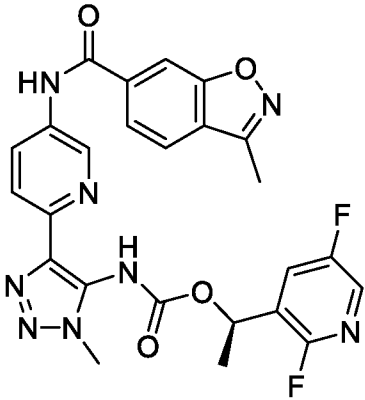
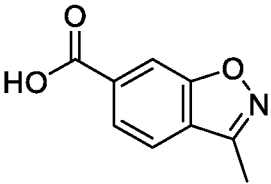
Соединение 268 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2S)-[1,1'-би(циклопропан)]-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,78 (с, 1H), 8,26–7,62 (м, 4H), 5,94 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,86–1,41 (м, 5H), 1,14 (дт, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 0,94 (тд, J = 8,2, 4,9 Гц, 1H), 0,85–0,72 (м, 1H), 0,63–0,37 (м, 2H), 0,21 (д, J = 5,0 Гц, 2H).
Соединение 269 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2R)-1-циано-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			487,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,68 (д, J = 89,1 Гц, 1H), 8,23–7,57 (м, 4H), 5,95 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 5,26 (ддд, J = 62,8, 5,8, 4,4 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 3,9 Гц, 3H), 2,32–2,12 (м, 2H), 1,62 (с, 4H).

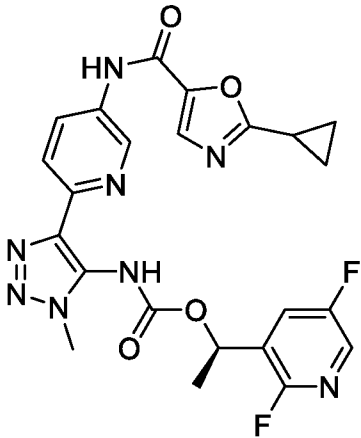
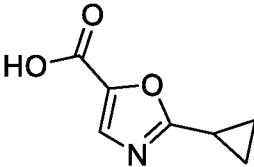
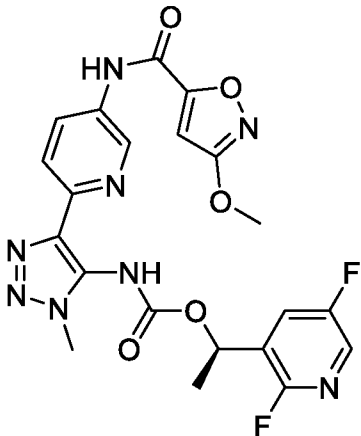
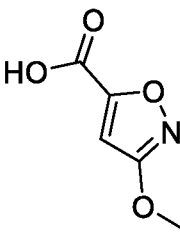
Соединение 270 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2S)-1-циано-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			487,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (с, 1H), 8,22–7,61 (м, 3H), 5,95 (с, 1H), 5,26 (ддд, J = 62,8, 5,9, 4,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,32–2,07 (м, 2H), 1,62 (с, 3H).
Соединение 271 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-(1-цианоциклопропил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			546,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,04 (дд, J = 2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,35 (дд, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,98–7,90 (м, 1H), 7,92–7,75 (м, 2H), 5,94 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,97–1,88 (м, 2H), 1,85 (п, J = 6,4, 5,9 Гц, 2H), 1,60 (с, 3H).

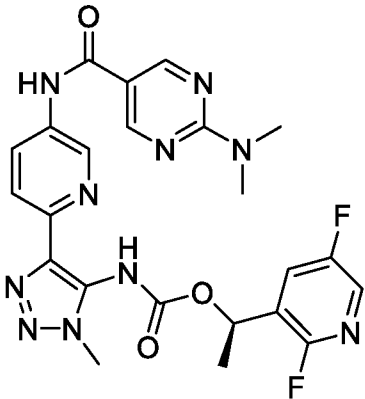
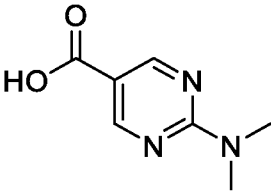
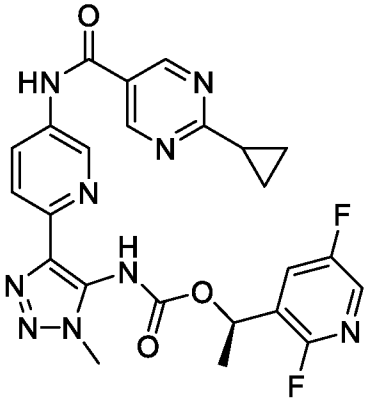
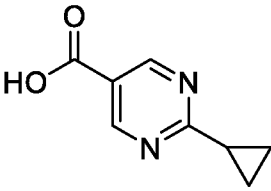
Соединение 272 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-(1,1-дифторэтил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			545,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,18 (дд, J = 2,2, 0,9 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,48 (дд, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (дд, J = 8,6, 0,8 Гц, 1H), 7,93–7,69 (м, 2H), 5,94 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,04 (т, J = 18,7 Гц, 3H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 273 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-(метилсульфонил)изоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			559,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,97 (дд, J = 5,0, 0,8 Гц, 1H), 8,60 (дд, J = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 5,0, 1,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,00–7,75 (м, 2H), 5,94 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

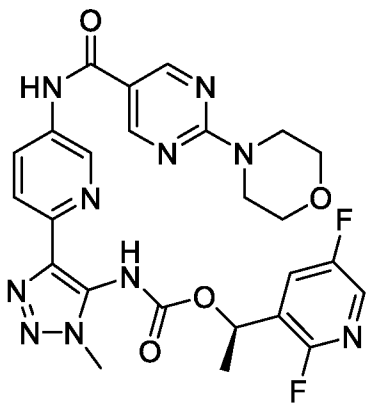
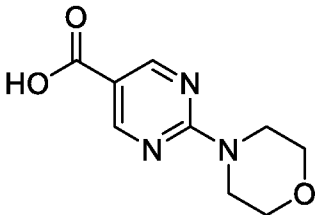
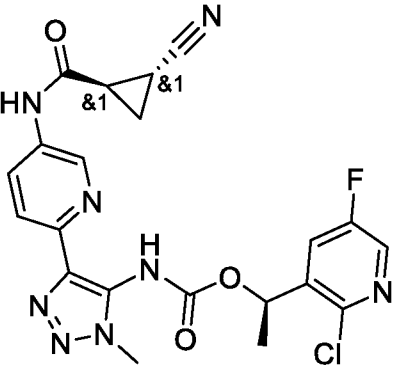
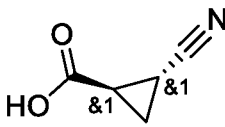
Соединение 274 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			534,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,99 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 8,8, 2,3 Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,99–7,83 (м, 3H), 7,80 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 275 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-фтор-5-(трифтометил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			567,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,78 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,66 (дд, J = 8,1, 2,5 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,00–7,68 (м, 2H), 5,94 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

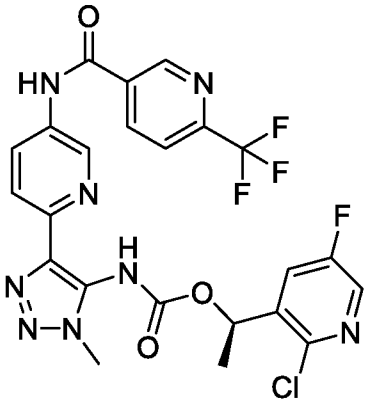
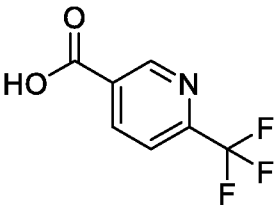
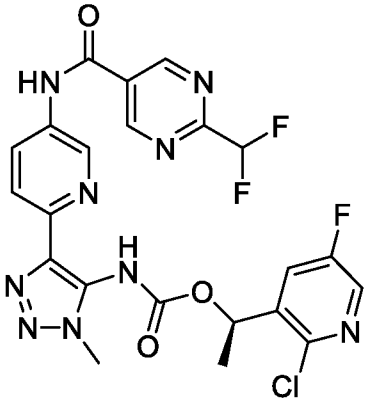
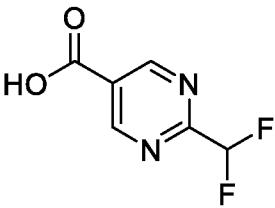
Соединение 276 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,4-диметилизоксазол-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			499,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,93 (с, 1H), 9,82 (ус, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,33–7,80 (м, 4H), 5,80 (ус, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,58 (ус, 3H).
Соединение 277 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			535,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,97 (с, 1H), 8,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,00–7,77 (м, 2H), 5,95 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

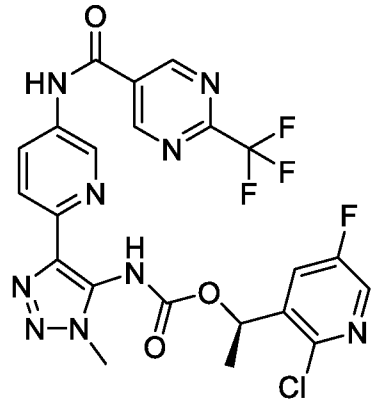
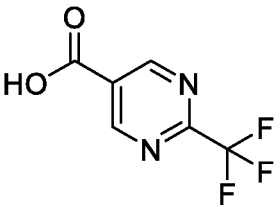
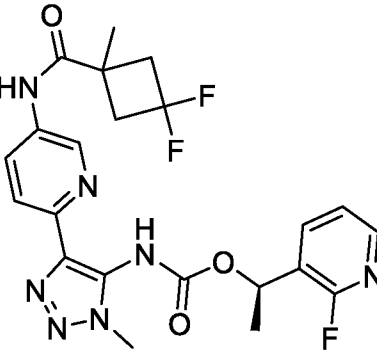
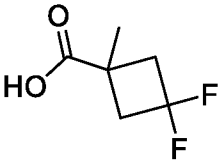
<i>Соединение 278</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1-метил-1Н-пиразоло[4,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			535,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,80 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 9,08 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,77 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,33–8,12 (м, 2H), 8,08–7,87 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 1,54 (с, 3H).
<i>Соединение 279</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-метилбензо[<i>d</i>]изоксазол-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			535,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,98 (с, 1H), 8,26 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,21 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00–7,80 (м, 4H), 5,95 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

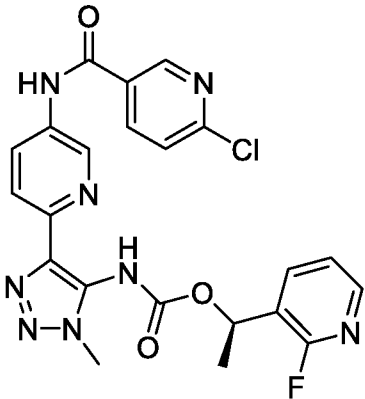
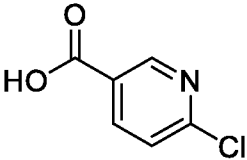
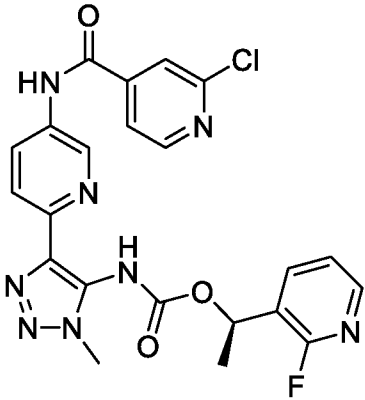
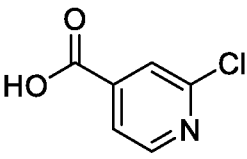
<i>Соединение 280</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-циклопропилоксазол-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			511,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,47 (yc, 1H), 9,80 (yc, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,34–8,09 (м, 2H), 8,09–7,65 (м, 3H), 5,79 (yc, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,30–2,18 (м, 1H), 1,53 (yc, 3H), 1,21–1,00 (м, 4H).
<i>Соединение 281</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-метоксиизоксазол-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			501,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (yc, 1H), 9,82 (yc, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,36–7,65 (м, 4H), 7,06 (с, 1H), 5,80 (yc, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 1,54 (yc, 3H).

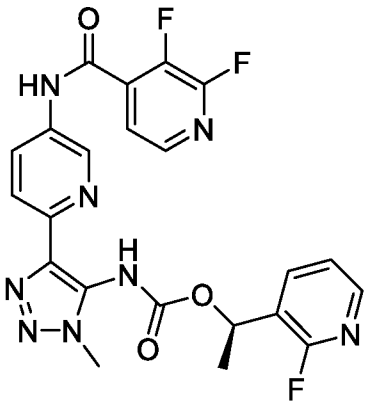
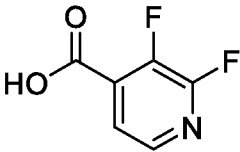
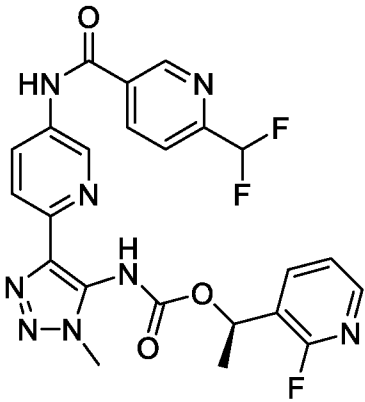
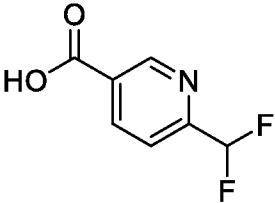
<i>Соединение 282</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			524,9	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,90 (с, 2H), 8,19 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,10–7,99 (м, 2H), 7,97–7,69 (м, 2H), 5,94 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,28 (с, 6H), 1,60 (с, 3H).
<i>Соединение 283</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-циклопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			522,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,12 (с, 2H), 8,93 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99–7,76 (м, 2H), 5,94 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,42–2,26 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,22 (тт, J = 8,1, 2,9 Гц, 4H).

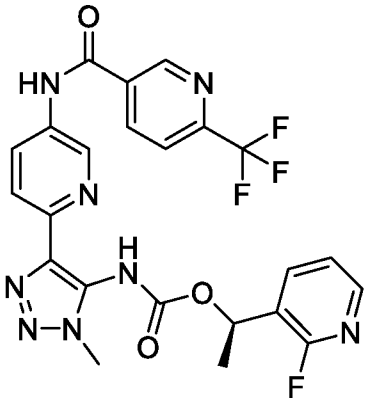
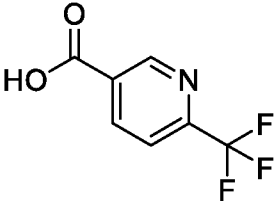
Соединение 284 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-морфолинопиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			567,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,92 (с, 2H), 8,19 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,09–7,99 (м, 2H), 7,98–7,76 (м, 2H), 5,94 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,94 (дд, J = 5,6, 4,2 Гц, 4H), 3,80–3,71 (м, 4H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 285 (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,13–8,76 (м, 1H), 8,43–8,07 (м, 2H), 7,93 (м, 2H), 6,03 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,48 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,84–1,32 (м, 5H).

<i>Соединение 288</i> (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			565,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,26 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,64–8,52 (м, 1H), 8,34–8,15 (м, 2H), 8,11–7,68 (м, 3H), 6,03 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).
<i>Соединение 289</i> (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-(дифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			548,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,42 (с, 2H), 8,97 (с, 1H), 8,24 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 2H), 8,03–7,71 (м, 2H), 6,84 (т, J = 54,2 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

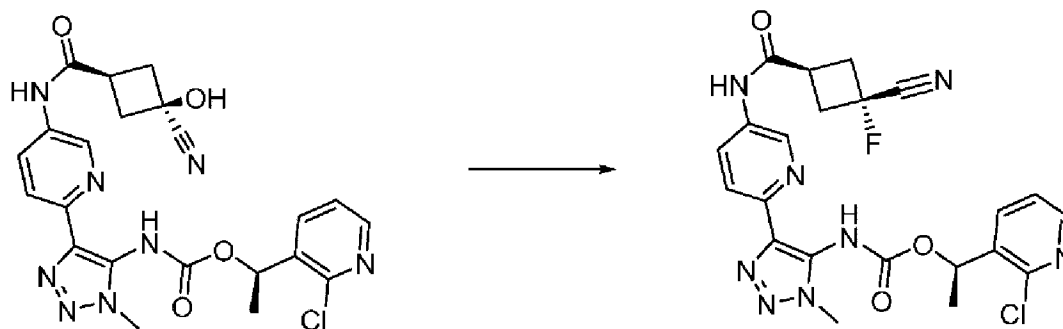
<i>Соединение 290</i> (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			566,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,47 (с, 2H), 8,97 (с, 1H), 8,37–8,14 (м, 2H), 8,05–7,66 (м, 2H), 6,03 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).
<i>Соединение 291</i> (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифтор-1-метилциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			490,1	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,96 (м, 1H), 8,34–7,99 (м, 3H), 7,93 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,00 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,25–3,05 (м, 2H), 2,68–2,45 (м, 2H), 1,65 (с, 6H).

Соединение 292 (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			496,9	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,96 (дд, J = 2,6, 0,7 Гц, 2H), 8,36 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,16–8,06 (м, 2H), 7,99–7,90 (м, 1H), 7,64 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,99 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
Соединение 293 (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-хлоризоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			497,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,99 (с, 1H), 8,61 (дд, J = 5,1, 0,8 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,18–8,11 (м, 2H), 8,05–7,95 (м, 2H), 7,89 (дд, J = 5,1, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,01 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,63 (с, 3H).

<i>Соединение 294</i> (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2,3-дифторизоникотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			499,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,91 (с, 1H), 8,27–8,10 (м, 4H), 7,97 (дд, J = 8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 5,0, 4,1 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,99 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).
<i>Соединение 295</i> (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-(диформетил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			513,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,21 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,53 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,16–8,08 (м, 2H), 7,96 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,83 (т, J = 55,0 Гц, 1H), 5,99 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

<i>Соединение 296</i> (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			531,0	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,27 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,58 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,27–8,19 (м, 1H), 8,17–8,07 (м, 2H), 7,99 (дд, J = 16,5, 8,4 Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 5,99 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

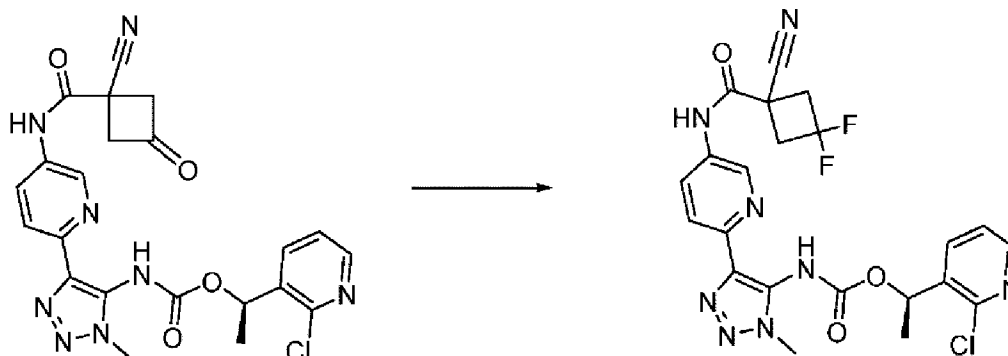
Пример 55. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-циано-3-фторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 185)



Соединение 185

[0314] В перемешиваемый раствор (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1s,3S)-3-циано-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединения 139) (0,04 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0 °С добавляли (диэтиламино)серы трифторид (0,04 ммоль). Раствор медленно прогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и соевым раствором. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические экстракты сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого масла. Остаток очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-циано-3-фторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 185). (МС (m/z) 499,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,92 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21–7,78 (м, 3H), 7,39 (д, 1H), 6,21–5,92 (м, 1H), 5,01–4,65 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,76 (м, 1H), 1,94–1,79 (м, 2H), 1,55 (д, 3H).

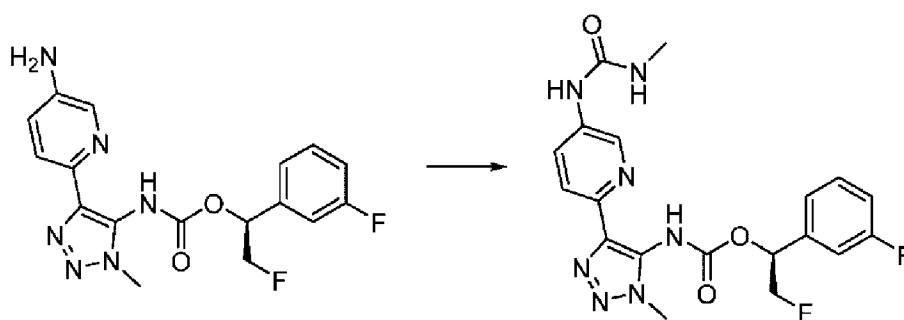
Пример 56. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-циано-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 186)



Соединение 186

[0315] В перемешиваемый раствор (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-циано-3-оксоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (20 мг, 0,04 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0 °С добавляли (диэтиламино)серы трифторид (30 мг, 0,19 ммоль). Раствор медленно прогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-циано-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 186). (МС (m/z) 517,0 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,10–8,82 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,29–8,02 (м, 2H), 7,97 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,09 (д, 1H), 4,02 (д, 3H), 3,57 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 1,65 (с, 3H).

Пример 57. Получение (S)-2-фтор-1-(3-фторфенил)этил (1-метил-4-(5-(3-метилуреидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 187)



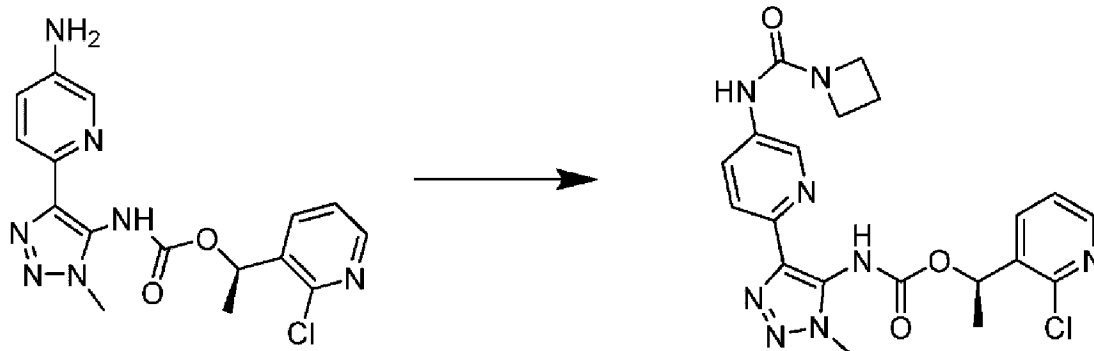
Промежуточное соединение 6B

Соединение 187

[0316] Гидрохлоридную соль (S)-2-фтор-1-(3-фторфенил)этил 4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 6B) (0,05 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), пиридине (0,2 мл). Добавляли трифосген (0,1 ммоль) и через 10 минут добавляли 2 М раствор метиламина (0,5 ммоль) в ТГФ. Через 30 мин реакционную смесь концентрировали и растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и 1 М водном растворе гидроксида натрия (2 мл) и энергично перемешивали в течение 10 минут. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (S)-2-фтор-1-(3-фторфенил)этил (1-метил-4-(5-(3-метилуреидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 187). (МС (m/z) 432,2 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,81 (с, 1H), 8,02 (дд, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,61–6,59 (м, 4H), 6,14–5,62 (м, 1H), 4,78–4,39 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,80 (с, 3H).

Пример 58. Получение соединений 188–194

[0317] Соединения 188–194 по существу синтезировали в соответствии со схемой С, стадия 4. Например, (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(азетидин-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 188) получали следующим образом.



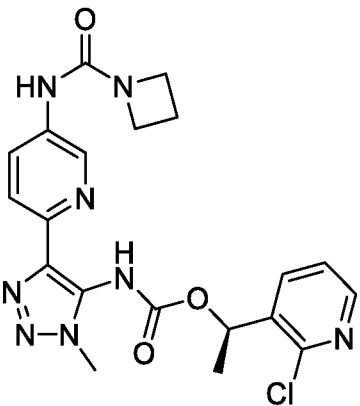
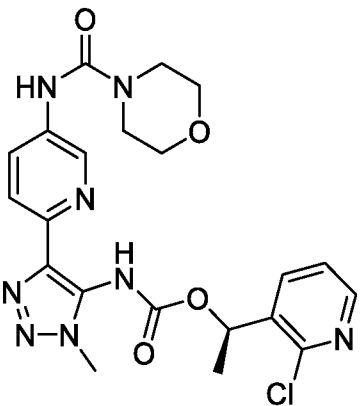
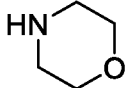
Промежуточное соединение 5А

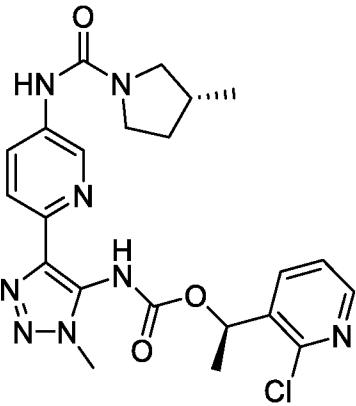
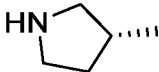
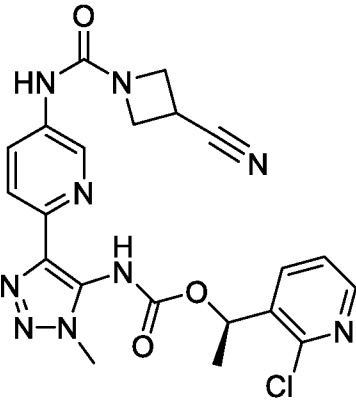
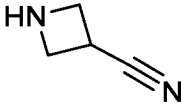
Соединение 188

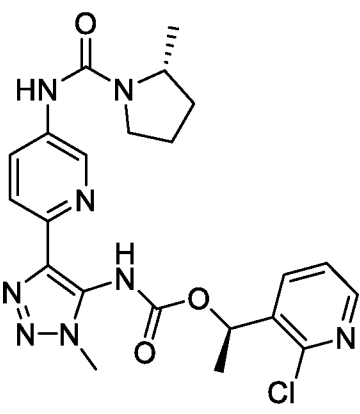
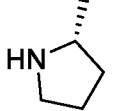
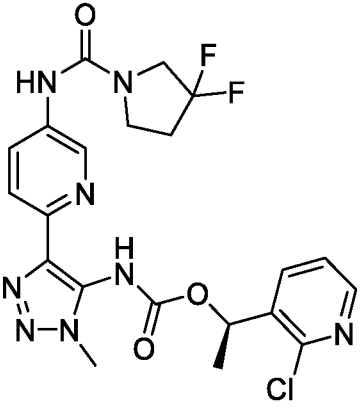
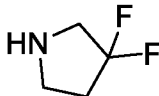
[0318] (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 5А) (пример 21) (0,07 ммоль) растворяли в 0,2 мл DCM и 0,1 мл DMF и обрабатывали триэтиламино (0,183 ммоль) и фенилхлорформиа (0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и добавляли азетидин (0,112 ммоль) в виде раствора в ТГФ. Через 15 мин реакционную смесь концентрировали, затем собирали в водный раствор MeCN и подкисляли TFA. Очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(азетидин-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата в виде соли TFA (соединение 188). (МС (m/z) 457,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 8,93 (с, 1H), 8,59 (ус, 1H), 8,34 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,14 (ддд, J = 8,8, 2,6, 1,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 15,7 Гц, 2H), 6,04 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,14–4,05 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 2,31 (дк, J = 8,2, 7,4 Гц, 2H), 1,59 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

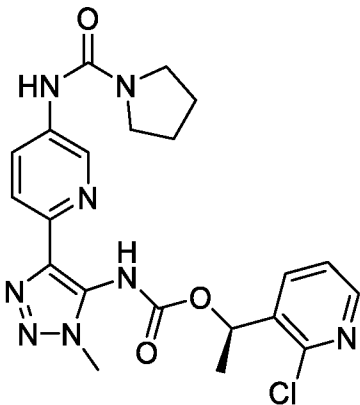
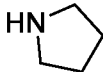
[0319] Соединения 188–194 (таблица 3) получали аналогичным образом в соответствии со схемой С, стадия 4, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, промежуточного соединения 5А (пример 21), с реагентом, указанным в таблице 3, вместо азетидина по общему процессу, описанному для соединения 188.

Таблица 3. Соединения, полученные в соответствии со схемой С, стадия 4

Соединение №	Структура	Реагент	ЖХМС m/z	¹ H ЯМР
<i>Соединение 188</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(азетидин-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			457,1	¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 8,93 (с, 1H), 8,59 (ус, 1H), 8,34 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,14 (ддд, J = 8,8, 2,6, 1,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 15,7 Гц, 2H), 6,04 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,14–4,05 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 2,31 (дк, J = 8,2, 7,4 Гц, 2H), 1,59 (д, J = 6,6 Гц, 3H).
<i>Соединение 189</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			487,1	¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 8,90 (д, J = 22,7 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,19–8,07 (м, 1H), 7,99 (дд, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,68 (д, J = 34,5 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,04 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,71 (дд, J = 5,6, 4,1 Гц, 3H), 3,51 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 1,95 (с, 0H), 1,59 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

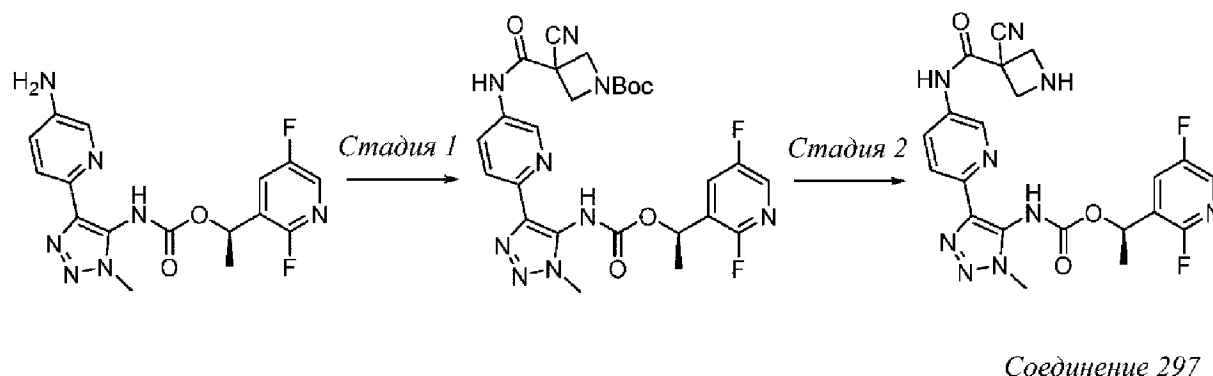
<i>Соединение 190</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((R)-3-метилпирролидин-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,1	¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,08 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 6,03 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,70–3,54 (м, 2H), 2,99 (дд, J = 9,9, 8,1 Гц, 1H), 2,35 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 2,14–2,05 (м, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,68–1,55 (м, 4H), 1,11 (д, J = 6,6 Гц, 3H).
<i>Соединение 191</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианоазетидин-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			482,1	¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 8,79 (м, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,15 (д, J = 20,4 Гц, 1H), 8,05 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,90 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,96 (т, J = 1,0 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,78–1,68 (м, 5H), 1,54 (д, J = 6,1 Гц, 3H).

<i>Соединение 192</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((R)-2-метилпирролидин-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			485,1	¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,04 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,13 (пд, J = 6,4, 2,8 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,55 (ддд, J = 9,9, 7,5, 3,6 Гц, 1H), 3,50–3,39 (м, 1H), 2,07 (дддд, J = 13,6, 10,9, 5,7, 4,0 Гц, 2H), 1,95 (д, J = 1,7 Гц, 0H), 1,73–1,61 (м, 1H), 1,59 (д, J = 5,9 Гц, 3H), 1,24 (д, J = 6,3 Гц, 3H).
<i>Соединение 193</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3,3-дифторпирролидин-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			507,1	¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 8,91 (с, 1H), 8,58 (с, 0H), 8,35 (дд, J = 4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,15 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,04 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,86 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 3,73 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,51 (тт, J = 14,3, 7,4 Гц, 2H), 1,58 (с, 3H).

<i>Соединение 194</i> (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(пирролидин-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			471,1	¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9,08 (с, 1H), 8,34 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 6,03 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,70–3,54 (м, 2H), 2,99 (дд, J = 9,9, 8,1 Гц, 1H), 2,35 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 2,14–2,05 (м, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,68–1,55 (м, 4H), 1,11 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 59. Получение соединений 297–303

[0320] Соединения 297–304 по существу синтезировали в соответствии со схемой С, стадия 4, а затем удаляли защитную группу. Например, (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианоазетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 297) получали следующим образом.



Стадия 1. Трет-бутил (R)-3-циано-3-((6-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилат

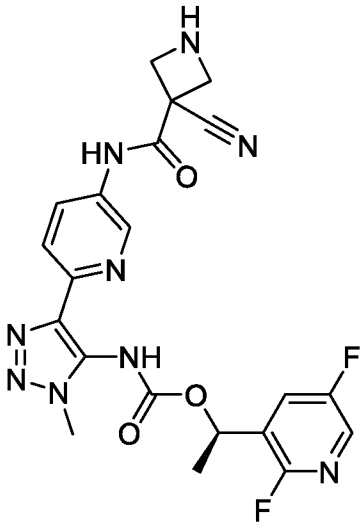
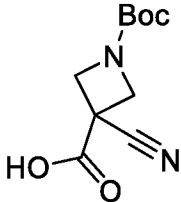
[0321] В флакон помещали (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорид (промежуточное соединение 5В) (0,12 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-цианоазетидин-3-карбоновую кислоту (0,15 ммоль), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид (0,24 ммоль) и пиридин (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (R)-3-циано-3-((6-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки. (МС (*m/z*) 584,3 [M+H]⁺).

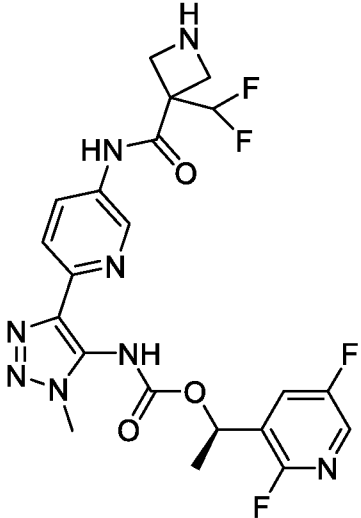
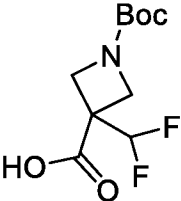
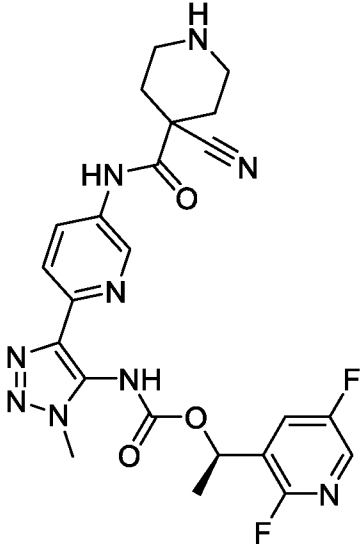
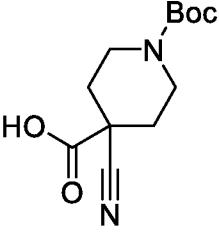
Стадия 2. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианоазетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

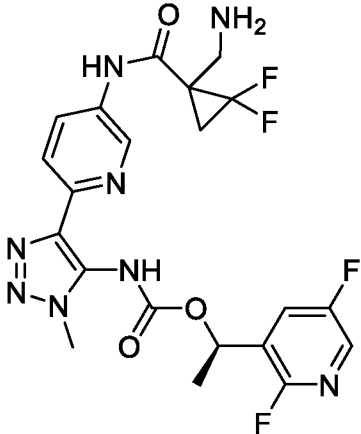
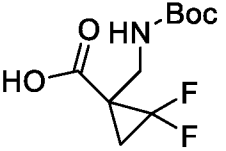
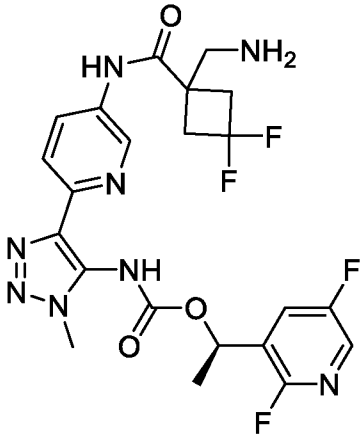
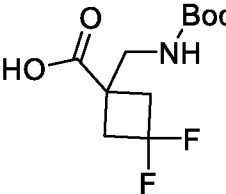
[0322] Раствор трет-бутил (R)-3-циано-3-((6-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (0,12 ммоль) в DCM (3 мл) и TFA (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианоазетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата в виде соли трифторуксусной кислоты. (МС (*m/z*) 484,0 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 9,85 (ус, 1H), 9,31 (ус, 2H), 8,69 (ус, 1H), 8,20 (ус, 1H), 8,11–7,83 (м, 3H), 5,80 (ус, 1H), 4,53 (к, J = 11,4 Гц, 4H), 3,90 (с, 3H), 1,41 (ус, 3H).

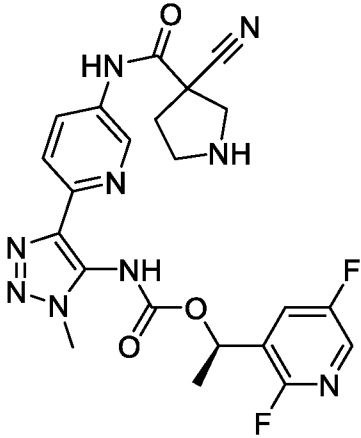
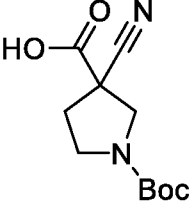
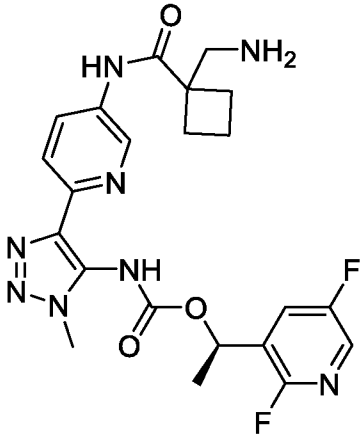
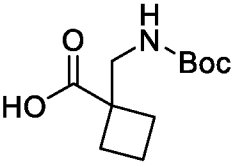
[0323] Соединения 298–303 (таблица 4) получали аналогичным образом в соответствии со схемой С, стадия 4, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 5B) (пример 22) с реагентом, указанным в таблице 4, вместо 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-цианозетидин-3-карбоновой кислоты.

Таблица 4. Соединения, полученные в соответствии со схемой С, стадия 4

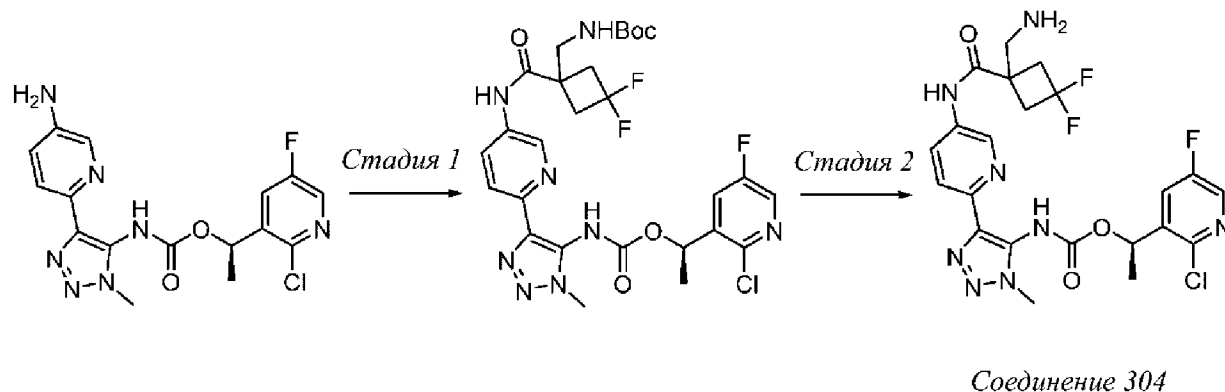
Соединение №	Структура	Реагент	ЖХМС m/z	¹ H ЯМР
Соединение 297 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианазетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			484,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 9,85 (ус, 1H), 9,31 (ус, 2H), 8,69 (ус, 1H), 8,20 (ус, 1H), 8,11–7,83 (м, 3H), 5,80 (ус, 1H), 4,53 (к, J = 11,4 Гц, 4H), 3,90 (с, 3H), 1,41 (ус, 3H).

Соединение 298 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-(дифторметил)азетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			509,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 9,84 (yc, 1H), 9,20 (yc, 1H), 8,87 (yc, 1H), 8,71 (yc, 1H), 8,35–7,75 (м, 4H), 6,63 (т, J = 55,1 Гц, 1H), 5,79 (yc, 1H), 4,51–4,30 (м, 2H), 4,29–4,10 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,81–1,07 (yc, 3H).
Соединение 299 (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(4-цианопиперидин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			512,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (yc, 1H), 10,66 (с, 1H), 9,84 (yc, 1H), 8,97–8,40 (м, 3H), 8,34–7,89 (м, 3H), 5,79 (yc, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,56–3,37 (м, 2H), 3,22–3,01 (м, 2H), 2,49–2,39 (м, 2H), 2,37–2,19 (м, 2H), 1,58 (yc, 3H).

<i>Соединение 300</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(аминометил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			509,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,43 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 9,83 (yc, 1H), 8,77–8,65 (м, 1H), 8,42–7,80 (м, 5H), 5,80 (yc, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (дд, J = 14,1, 5,3 Гц, 1H), 3,08 (дд, J = 13,7, 6,1 Гц, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,24–2,06 (м, 1H), 1,57 (yc, 3H).
<i>Соединение 301</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			523,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (с, 1H), 9,82 (yc, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,32–7,74 (м, 7H), 5,80 (yc, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,53–3,34 (м, 2H), 3,20 (к, J = 13,3 Гц, 2H), 2,90 (к, J = 12,6 Гц, 2H), 1,56 (yc, 3H).

<i>Соединение 302</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианопирролидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			498,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,90 (с, 1H), 9,84 (yc, 1H), 9,37 (yc, 2H), 8,71 (с, 1H), 8,37–7,79 (м, 4H), 5,79 (yc, 1H), 4,00 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,92–3,82 (м, 4H), 3,52–3,41 (м, 1H), 3,42–3,30 (м, 1H), 2,75 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,58 (yc, 3H).
<i>Соединение 303</i> (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(аминометил)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			487,1	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (с, 1H), 9,82 (yc, 1H), 8,77 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,21 (yc, 1H), 8,13 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,03 (yc, 1H), 7,94 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,85 (yc, 3H), 5,80 (yc, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,40–3,28 (м, 2H), 2,59–2,52 (м, 2H), 2,18–1,93 (м, 3H), 1,93–1,78 (м, 1H), 1,55 (yc, 3H).

Пример 60. Получение (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 304)



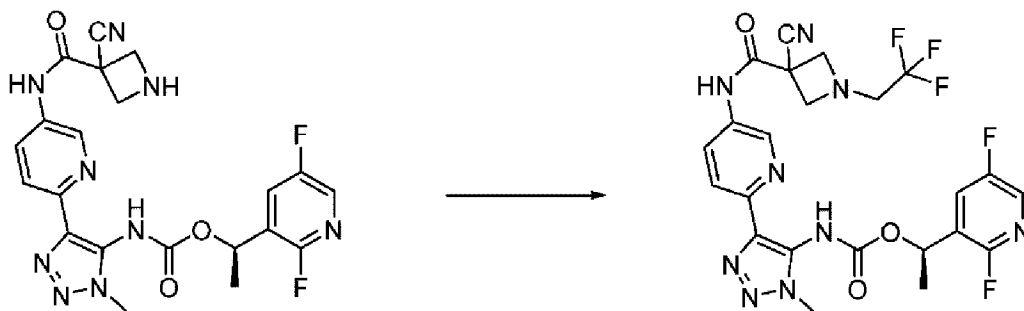
Стадия 1. (R)-1-(2-Хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино) метил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0324] В виалу помещали (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорид (промежуточное соединение 5C) (0,19 ммоль), 1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновую кислоту (0,25 ммоль), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,38 ммоль) и пиридин (2 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комн. темп., разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, который использовали без дополнительной очистки. (МС (m/z) 639,1. $[M+H]^+$).

Стадия 2. (R)-1-(2-Хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0325] Раствор (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (0,12 ммоль) в DCM (3 мл) и TFA (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата в виде соли трифторуксусной кислоты. (МС (m/z) 539,0 $[M+H]^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,24 (с, 1H), 9,87 (ус, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,44 (ус, 1H), 8,15–7,68 (м, 5H), 5,84 (ус, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,51–3,22 (м, 2H), 3,21 (к, $J = 13,3$ Гц, 2H), 2,90 (к, $J = 13,0$ Гц, 2H), 1,57 (ус, 3H).

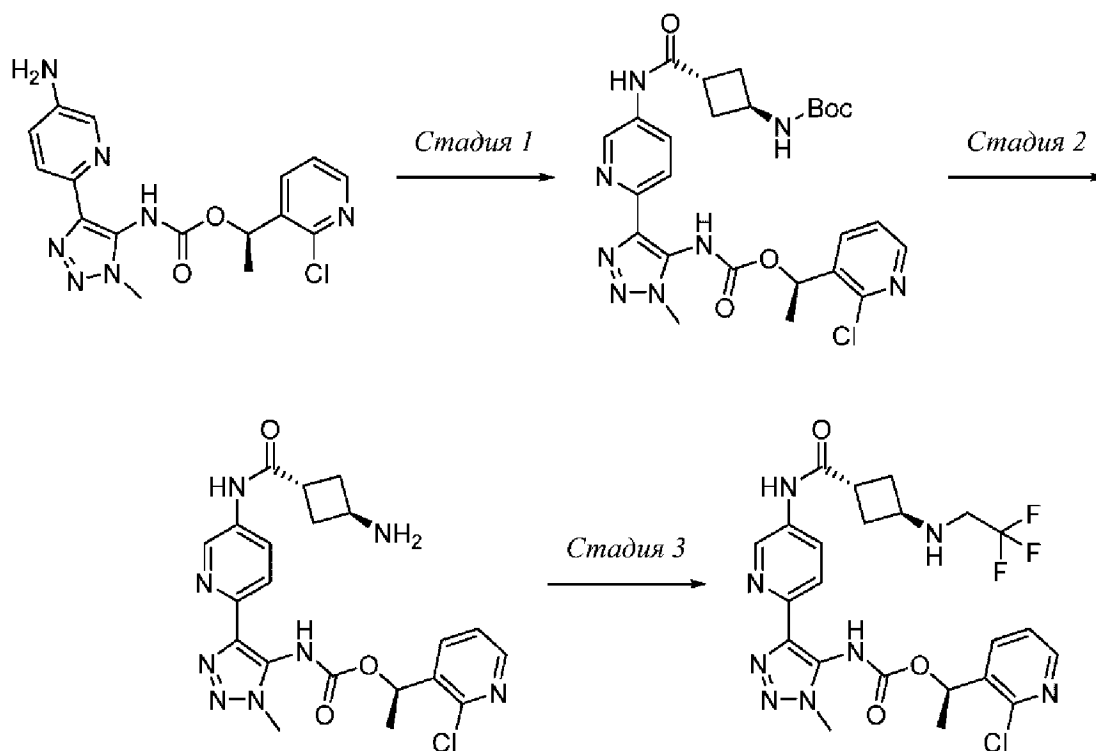
Пример 61. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 305)



Соединение 305

[0326] В вialу помещали (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианоазетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат в виде соли трифторуксусной кислоты (0,03 ммоль), триэтиламин (0,15 ммоль) и ACN (2 мл). Добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,09 ммоль) и раствор нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (МС (m/z) 565,9 [$M+H$]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (ус, 1H), 9,84 (ус, 1H), 8,70 (ус, 1H), 8,19 (ус, 1H), 8,13–7,91 (м, 3H), 5,80 (ус, 1H), 3,96 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 3,93–3,86 (м, 5H), 3,37 (к, J = 10,1 Гц, 2H), 1,58 (ус, 3H).

Пример 62. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1R,3R)-3-(2,2,2-трифторэтил)амино)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 306)



Соединение 306

Стадия 1. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,3R)-3-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0327] (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорид (0,146 ммоль), суспендированный в диметилформамиде (2 мл), обрабатывали (1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоновой кислотой (0,186 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлоридом (0,438 ммоль) и пиридином (0,869 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта.

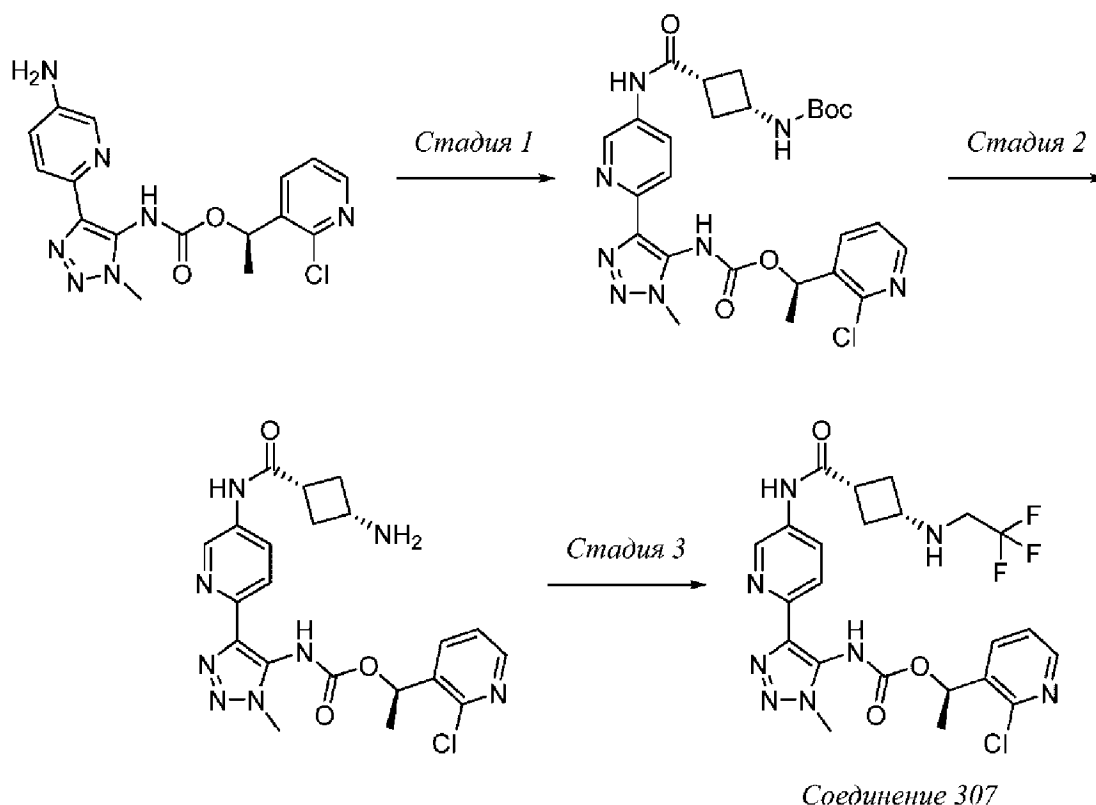
Стадия 2. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,3R)-3-аминоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0328] (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,3R)-3-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (0,105 ммоль), растворенный в дихлорметане (2 мл), обрабатывали трифторуксусной кислотой (10,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток повторно растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли. Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта.

Стадия 3. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1R,3R)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

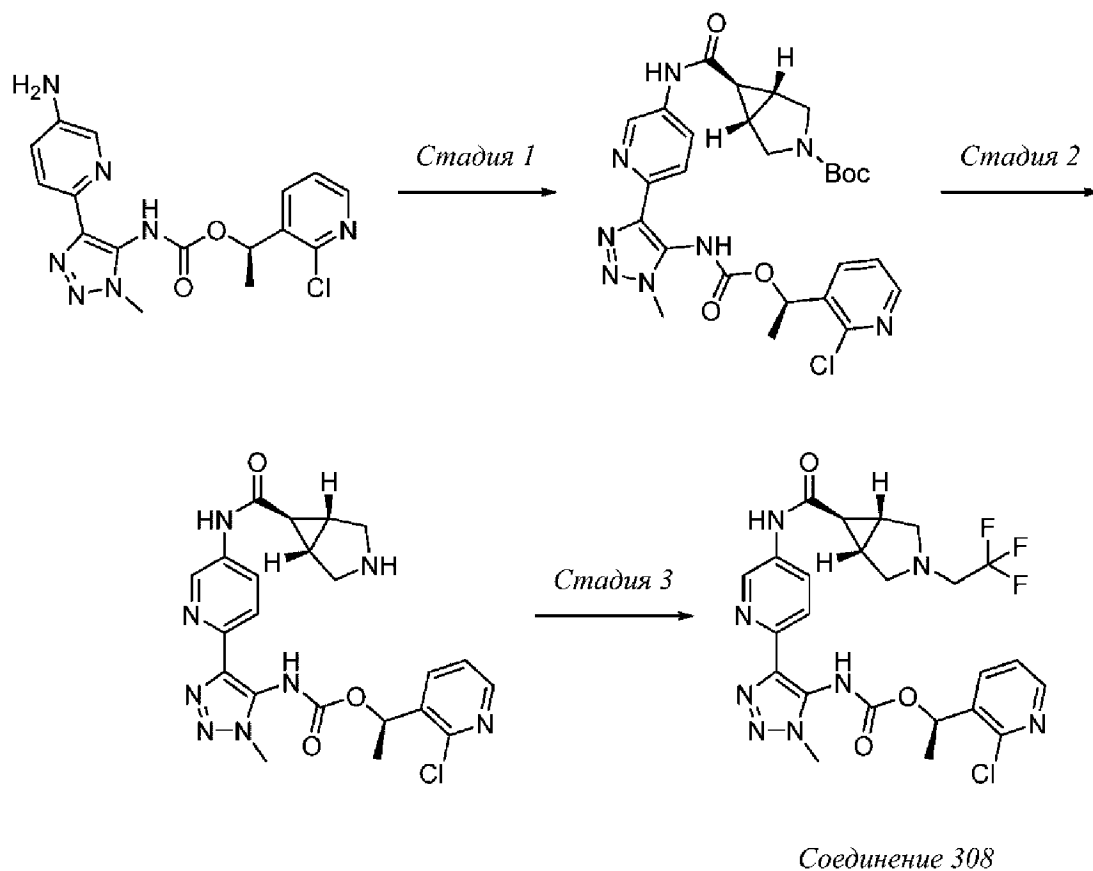
[0329] (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-аминоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (0,0425 ммоль), растворенный в ацетонитриле (4 мл), обрабатывали триэтиламином (0,215 ммоль), а затем 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонатом (0,144 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1r,3R)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (МС (m/z) 553,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,86 (с, 1H), 8,39–8,24 (м, 2H), 8,09 (дд, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,16 (п, J = 8,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,94 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 2,74 (тд, J = 8,6, 8,1, 4,1 Гц, 2H), 2,57 (дт, J = 13,6, 9,3 Гц, 2H), 1,55 (д, J = 46,0 Гц, 3H).

Пример 63. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1s,3S)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 307)



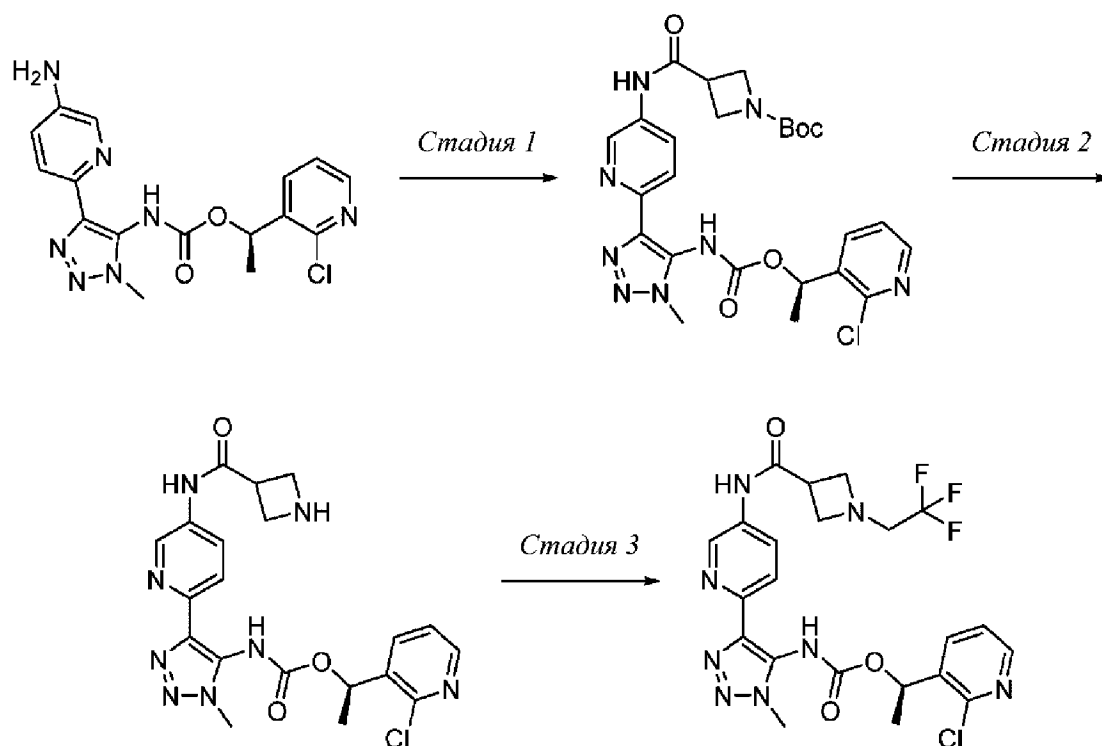
[0330] Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 62, используя (1s,3s)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоновую кислоту (0,186 ммоль) вместо (1r,3r)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоновой кислоты. (МС (m/z) 553 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,84 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (с, 2H), 6,07 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,82–3,69 (м, 2H), 3,11 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 2,74–2,60 (м, 2H), 2,43 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 1,61 (с, 3H).

Пример 64. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1R, 5S, 6r)-3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 308)



[0331] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 62 с использованием экзо-3-[(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (0,186 ммоль) вместо (1r,3r)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоновой кислоты. (МС (m/z) 565,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,95 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,13 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,90 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,09 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,24 (дт, J = 19,5, 9,5 Гц, 4H), 2,87–2,76 (м, 2H), 2,21 (т, J = 2,9 Гц, 1H), 2,10 (т, J = 2,7 Гц, 2H), 1,63 (с, 3H).

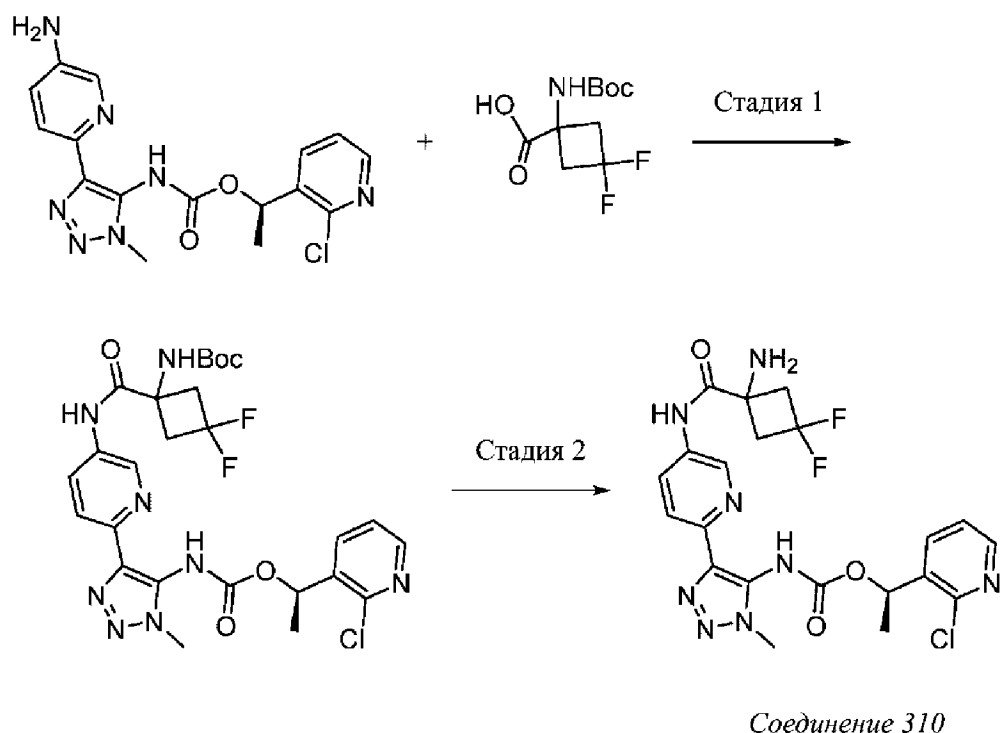
Пример 65. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 309)



Соединение 309

[0332] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 62 с использованием 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновой кислоты (0,186 ммоль) вместо (1г,3г)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоновой кислоты. (МС (m/z) 539,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,90 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,14 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,43 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 4,13 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,86 (к, J = 8,0 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H).

Пример 66. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 310)



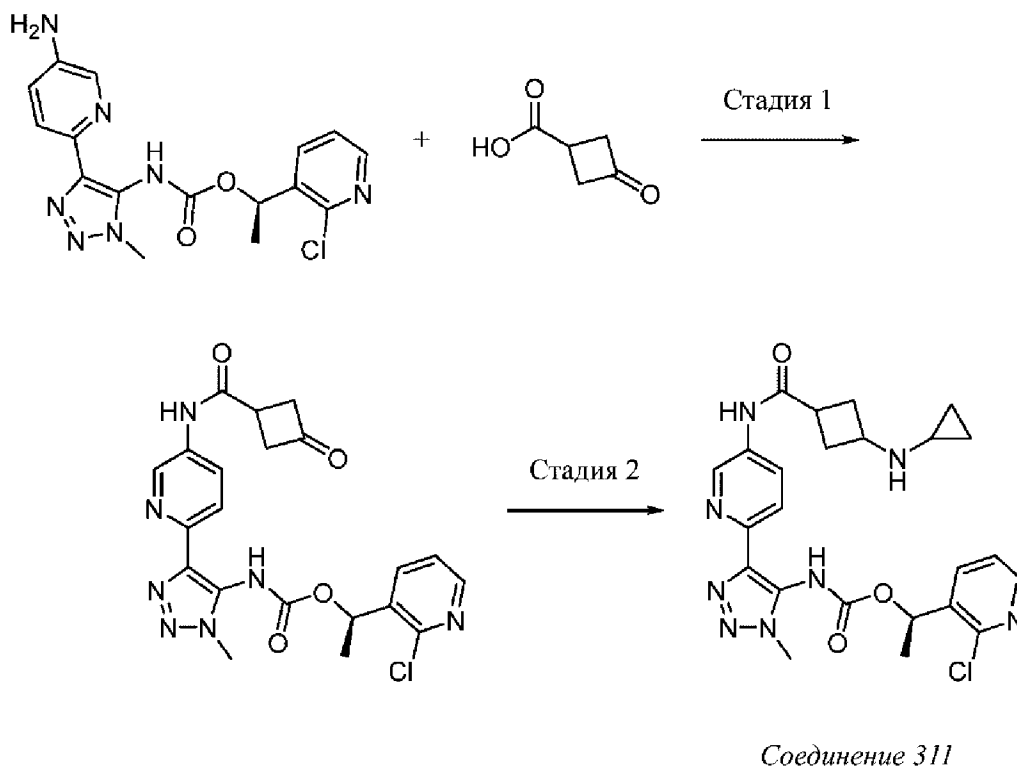
Стадия 1. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0333] Смесь (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (25 мг, 0,061 ммоль), 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (31 мг, 0,122 ммоль), EDCI (20 мг, 0,1 ммоль) в пиридине (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на установке Gilson prep HPLC (колонка Gemini, 30–85% CH₃CN в H₂O с 0,1% TFA) с получением промежуточного соединения. МС: 607,15 (M+1).

Стадия 2. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0334] Вышеуказанное промежуточное соединение (20 мг) обрабатывали 2 мл 4 н. HCl в диоксане и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на установке Gilson prep HPLC (колонка Gemini, 30–85% CH₃CN в H₂O с 0,1% TFA) с получением продукта. (МС (m/z) 507 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,68–7,25 (м, 2H), 6,08 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,72 (м, 2H), 3,19 (м, 2H), 1,86–1,40 (м, 3H).

Пример 67. Синтез (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-(циклопропиламино)циклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 311)



Стадия 1. (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-оксоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

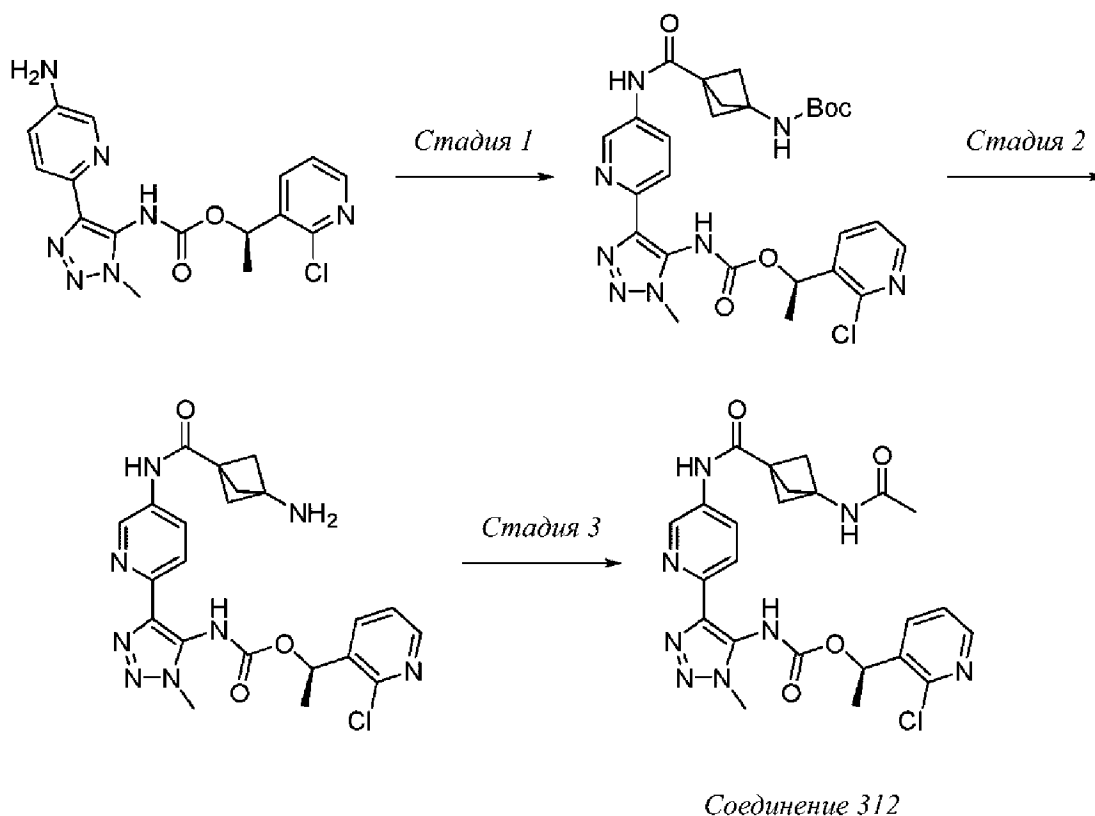
[0335] (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорид (0,0975 ммоль), суспендированный в диметилформамиде (2 мл), обрабатывали 3-оксоциклобутан-1-карбоновой кислотой (0,131 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлоридом (0,292 ммоль) и пиридином (0,621 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Слои разделяли. Органический слой концентрировали с получением неочищенного (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-оксоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата.

Стадия 2. (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-оксоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0336] (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-оксоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (0,0638 ммоль), суспендированный в дихлорметане (1 мл), обрабатывали циклопропанаминном (0,144 ммоль) и триэтиламинном (0,215 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,330 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли трифторуксусную кислоту (6,53 ммоль) для гашения реакции. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(3-оксоциклобутан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (МС (m/z) 511,2 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц,

метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20–8,00 (м, 2H), 7,91 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,08 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,98–3,91 (м, 1H), 3,29–3,17 (м, 1H), 2,75 (дтт, J = 15,7, 12,1, 8,4 Гц, 3H), 2,65–2,48 (м, 2H), 1,78–1,37 (м, 3H), 0,95 (дтт, J = 7,4, 5,2, 2,8 Гц, 2H), 0,92–0,84 (м, 2H).

Пример 68. Синтез (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 312)



Стадия 1. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0337] Получали в соответствии с процедурами, описанными на стадии 1 примера 62, используя 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (0,186 ммоль) вместо (1r,3r)-3-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоновой кислоты.

Стадия 2. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

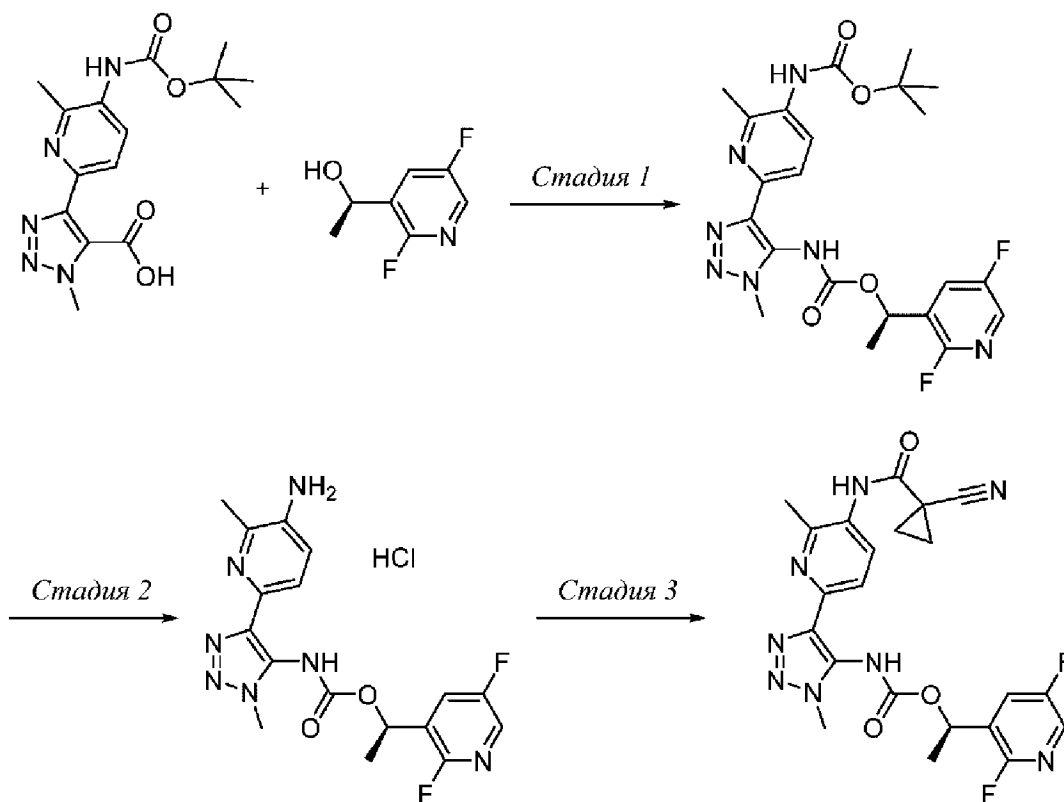
[0338] Получали в соответствии с процедурами, описанными на стадии 2 примера 62.

Стадия 3. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-ацетамидобисцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0339] (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-аминобисцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (0,0425 ммоль), растворенный в ацетонитриле, обрабатывали триэтиламино (0,287 ммоль), а затем уксусным ангидридом (0,212 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством ВЭЖХ с получением бис-ацилированного продукта. Бис-ацилированный продукт растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и обрабатывали 1 н. раствором гидроксида натрия (800 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 100 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-ацетамидобисцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (МС (m/z) 525,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,93 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,13 (дд, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55 (с, 2H), 6,08 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,44 (с, 6H), 1,94 (д, J = 8,8 Гц, 3H), 1,62 (с, 3H).

Пример 69. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата

(соединение 313)



Соединение 313

Стадия 1. Трет-бутил (R)-(6-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)карбамат

[0340] 4-(5-(Трет-бутоксикарбонил)амино)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (3 ммоль), азидотриметилсилан (3 ммоль) и ТЗР (50% в ТГФ) (4,5 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл). По каплям добавляли триэтиламин (6 ммоль) при комн. темп. с получением прозрачного раствора через 5–30 минут. Добавляли (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ол (4,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч. Затем добавляли силикагель и неочищенную смесь концентрировали *в вакууме*, после чего очищали посредством колоночной хроматографии с получением трет-бутил (R)-(6-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)карбамата (2,95 ммоль).

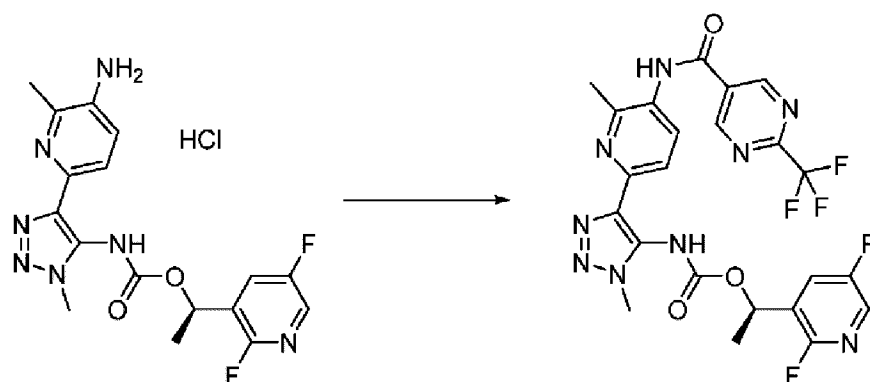
Стадия 2. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорид

[0341] (R)-(6-(5-(((1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)карбамат (2,95 ммоль) суспендировали в 10 мл 4 М соляной кислоты в диоксанах в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали *в вакууме* с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0342] К смеси (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (0,127 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 1-цианоциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,254 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,139 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (МС (m/z) 483 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,17–7,66 (м, 4H), 5,95 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,82–1,39 (м, 7H).

Пример 70. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(6-метил-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 314)

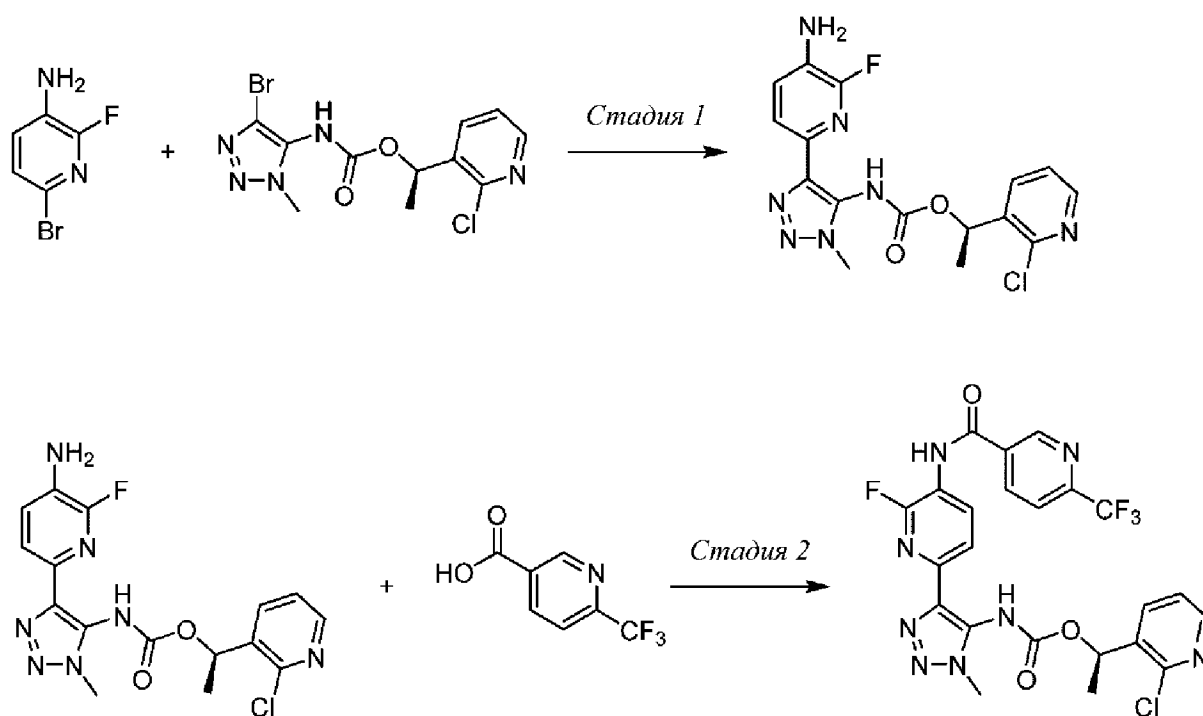


Соединение 314

Стадия 1. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(6-метил-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0343] К смеси (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (0,127 ммоль) в пиридине (0,5 мл) добавляли 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (0,254 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодинида гидрохлорид (0,139 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(6-метил-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. ЖХМС (МС (m/z) 564 [$M+H$] $^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,47 (с, 2H), 8,22–7,60 (м, 4H), 5,97 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,58 (д, $J = 27,1$ Гц, 3H).

Пример 71. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(6-фтор-5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 315)



Соединение 315

Стадия 1. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-6-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

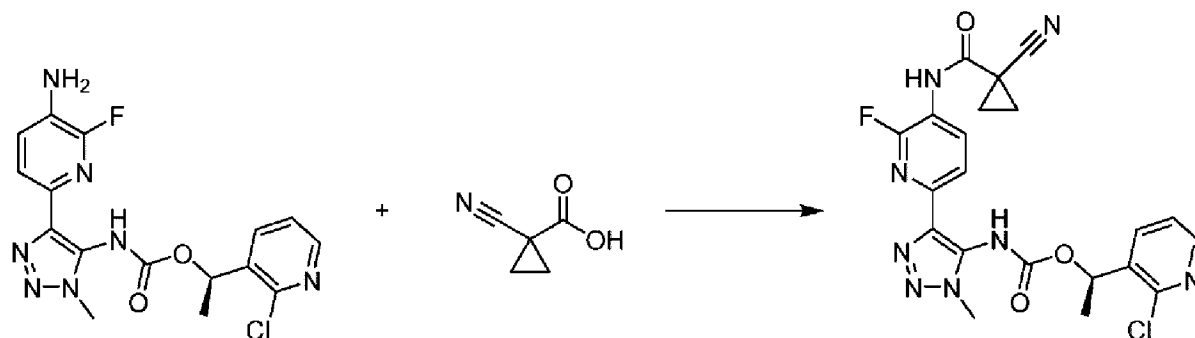
[0344] К раствору (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (1,4 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при -78 °С добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,4 ммоль). Через 15 минут добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития (3,5 ммоль). Через 1 час добавляли 2 М раствор хлорида цинка (3,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 минут. На этом этапе к реакционной смеси добавляли 6-бром-2-фторпиридин-3-амин (1,7 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,14 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали и гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали через силикагелевую пробку и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(6-фтор-5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0345] К смеси (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-6-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (0,15 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 6-(трифторметил)никотиновую кислоту (0,3 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(6-фтор-5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 315). (МС (m/z) 565 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,31–9,13 (м, 1H), 8,67–8,43 (м, 2H), 8,43–8,06 (м, 2H), 8,07–7,80 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 6,12 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,55 (с, 3H).

Пример 72. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)-6-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата

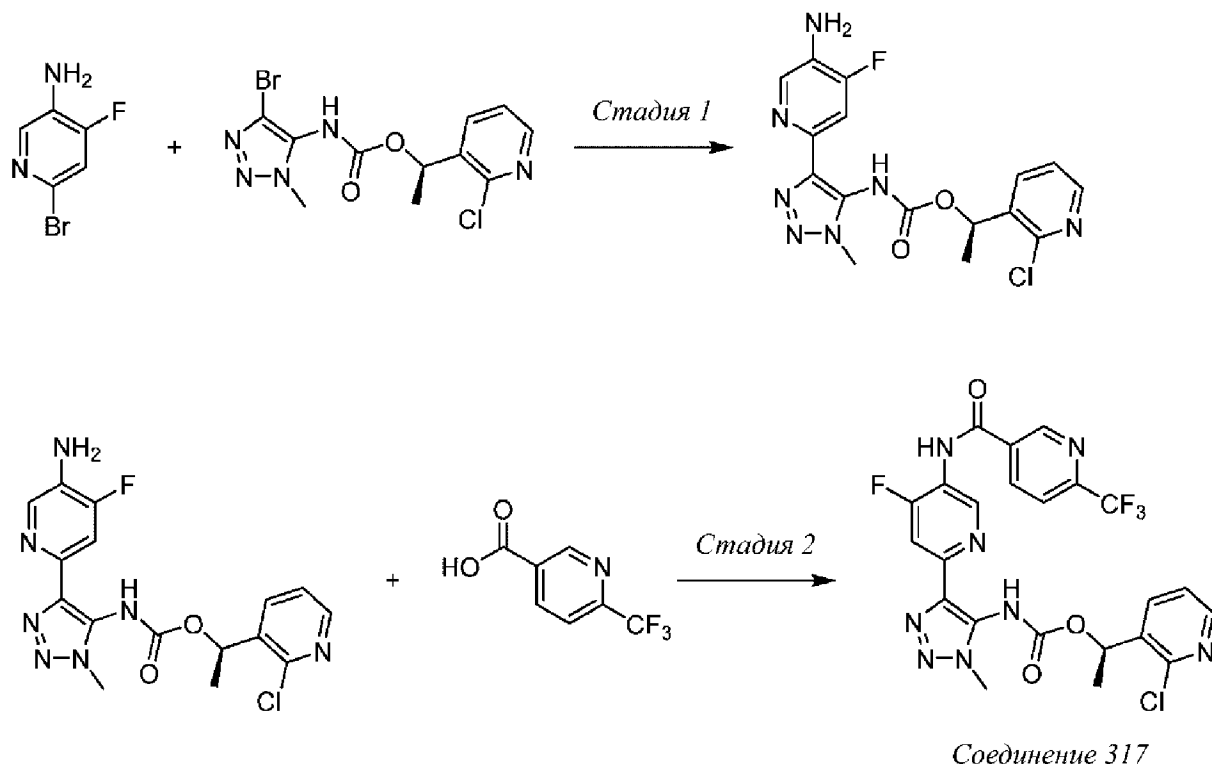
(соединение 316)



Соединение 316

[0346] К смеси (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил 4-(5-амино-6-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (0,15 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 1-цианоциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,3 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид (0,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)-6-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (МС (m/z) 485 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,49–8,24 (м, 2H), 8,24–8,04 (м, 1H), 7,93 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68–7,26 (м, 1H), 6,11 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,92–1,50 (м, 7H).

Пример 73. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-фтор-5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 317)



Стадия 1. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-4-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

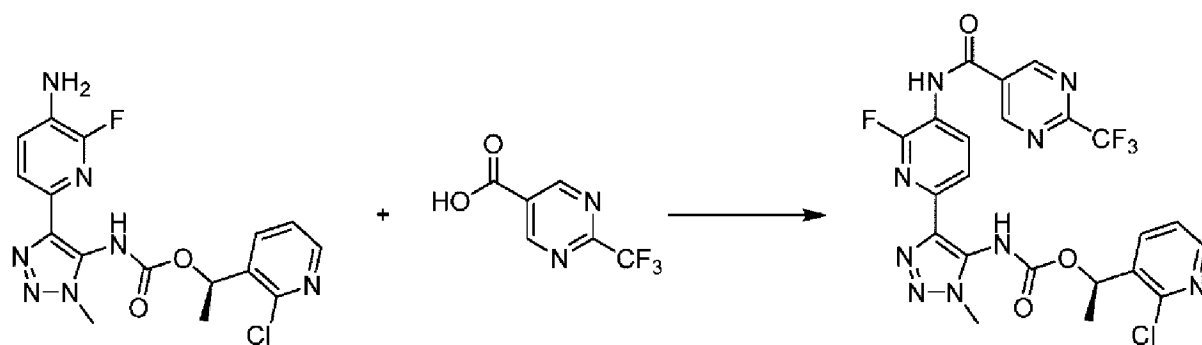
[0347] К раствору (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (1,4 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при -78 °С добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,4 ммоль). Через 15 минут добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития (3,5 ммоль). Через 1 час добавляли 2 М раствор хлорида цинка (3,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 минут. На этом этапе к реакционной смеси добавляли 6-бром-4-фторпиридин-3-амин (1,7 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,14 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали и гасили насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Органические слои отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали через силикагелевую пробку и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. (R)-1-(2-Хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-фтор-5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0348] К смеси (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-6-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (0,15 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 6-(трифторметил)никотиновую кислоту (0,3 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (0,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(4-фтор-5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата.

(МС (m/z) 564,9 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,38–9,20 (м, 1H), 8,60 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,35–8,26 (м, 1H), 8,07–7,93 (м, 2H), 7,88 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 7,63–7,34 (м, 2H), 6,16–6,03 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,55 (с, 3H).

Пример 74. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(6-фтор-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 318)

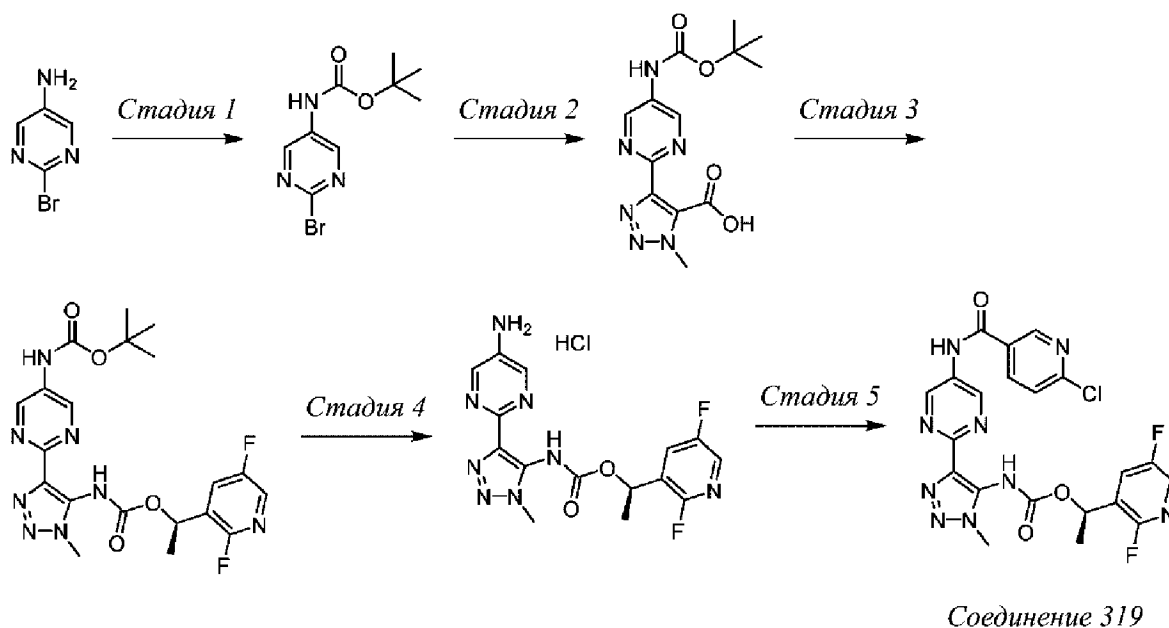


Соединение 318

[0349] К смеси (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-6-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (0,15 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (0,3 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(6-фтор-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (МС (m/z) 566 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,46 (с, 2H), 8,57 (дд, J = 9,8, 8,2 Гц, 1H), 8,45–8,02 (м, 2H), 7,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,12 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,66 (с, 3H).

Пример 75. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиримидин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата

(соединение 319)



Стадия 1. Трет-бутил (2-бромпиридин-5-ил)карбамат

[0350] К раствору 2-бромпиридин-5-амина (23 ммоль) в ТГФ (28 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (34,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 16 ч с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (18,3 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением трет-бутил (2-бромпиридин-5-ил)карбамата.

Стадия 2. 4-(5-((Трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота (промежуточное соединение 9)

[0351] К раствору 4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (48,5 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) при -70 °С добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (53,4 ммоль). Через 15 минут добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития (101,8 ммоль). Через 1 час добавляли 2 М раствор хлорида цинка (101,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 минут. В этот момент к реакционной смеси добавляли трет-бутил (2-бромпиридин-5-ил)карбамат (29,1 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (4,85 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции смесь охлаждали и добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (800 мл). Органические слои отделяли и водный слой экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (500 мл x 2). Органические слои отбрасывали, а водный слой обрабатывали 12 М HCl (140 мл) и петролейным эфиром (160 мл). Продукт раздавливали, фильтровали и промывали смесью метил трет-бутилового эфира / дихлорметана 30 : 1 (70 мл), а затем очищали посредством колоночной хроматографии с получением 4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 9).

Стадия 3. Трет-бутил (R)-(2-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-5-ил)карбамат

[0352] 4-(5-((Трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 9) (0,97 ммоль), азидотриметилсилан (1,46 ммоль) и ТЗР (50% в DMF) (1,46 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл). По каплям добавляли триэтиламин (1,95 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 50 минут, после чего добавляли (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ол (1,45 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение дополнительных 6 часов. Реакционную смесь концентрировали и затем очищали посредством колоночной хроматографии с получением трет-бутил (R)-1-(2-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-5-ил)карбамата.

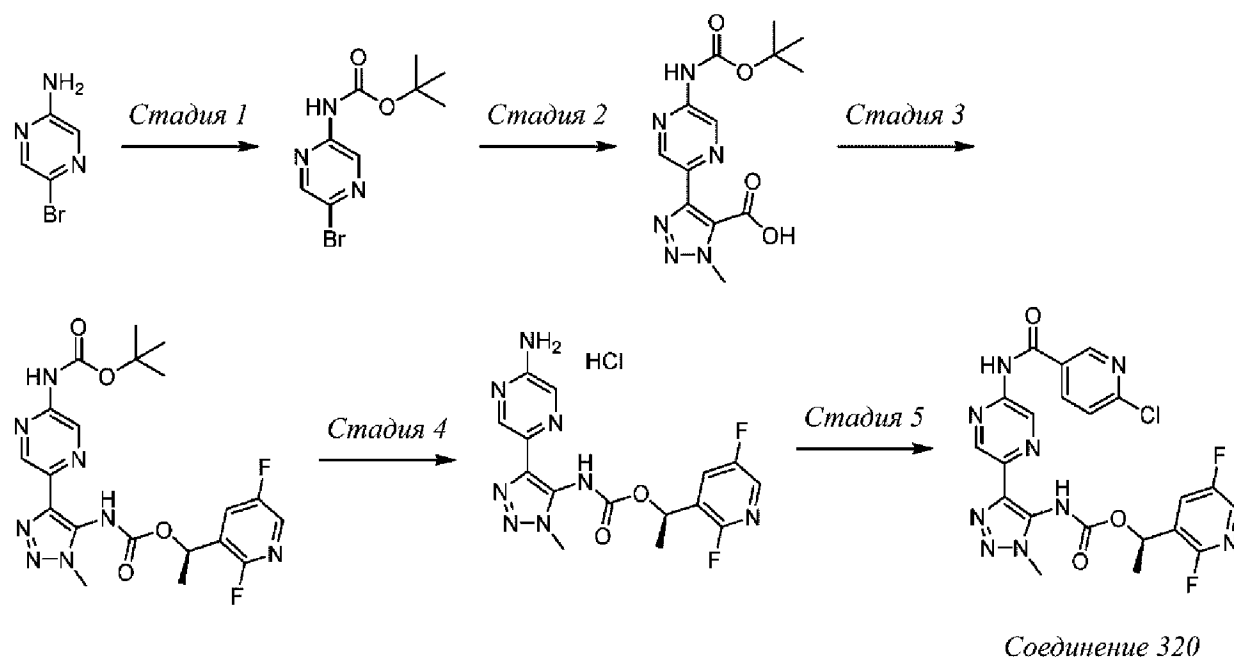
Стадия 4. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0353] К раствору трет-бутил (R)-1-(2-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-5-ил)карбамата (0,52 ммоль) в дихлорметане (3,4 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (3,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата в виде гидрохлоридной соли.

Стадия 5. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0354] К смеси (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиримидин-3-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (0,073 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 6-хлорникотиновую кислоту (0,082 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,087 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем концентрировали. Остаток собирали в ацетонитрил и воду (2 мл) и очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 319). (МС (m/z) 516,0 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,19 (с, 2H), 8,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,37 (дд, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,71–7,59 (м, 2H), 5,96 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

Пример 76. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 320)



Стадия 1. Трет-бутил (5-бромпиразин-2-ил)карбамат

[0355] К раствору 5-бромпиразин-2-амина (689 ммоль) в DCM (840 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,07 моль), DMAP (689 ммоль) и ди-трет-бутилдикarbonат (34,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, а затем очищали посредством колоночной хроматографии с получением трет-бутил(5-бромпиразин-2-ил)карбамата.

Стадия 2. 4-(5-((Трет-бутоксикарбонил)амино)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

[0356] К раствору 4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (242 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 л) при -70 °С добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (266 ммоль). Через 15 минут добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития (507,5 ммоль). Через 1 час добавляли 2 М раствор хлорида цинка (509,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 минут. В этот момент к реакционной смеси добавляли трет-бутил (5-бромпиразин-2-ил)карбамат (218 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (24,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции смесь охлаждали и добавляли водный 2 М раствор гидроксида натрия (1,5 л). Органические слои отделяли и водный слой экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (2,0 л x 2). Органические слои отбрасывали, а водный слой обрабатывали 12 М HCl (250 мл) и метил трет-бутиловым эфиром (900 мл). Продукт раздавливали, фильтровали и промывали метил трет-бутиловым эфиром (300 мл) с получением 4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты.

Стадия 3. Трет-бутил (R)-5-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)карбамат

[0357] 4-(5-((Трет-бутоксикарбонил)амино)пиразин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (0,62 ммоль), азидотриметилсилан (0,94 ммоль) и ТЗР (50% в DMF) (0,94 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл). Триэтиламин (1,25 ммоль) добавляли по каплям при комнатной температуре, а затем добавляли (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ол (0,93 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали и затем очищали посредством колоночной хроматографии с получением трет-бутил (R)-(5-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)карбамата.

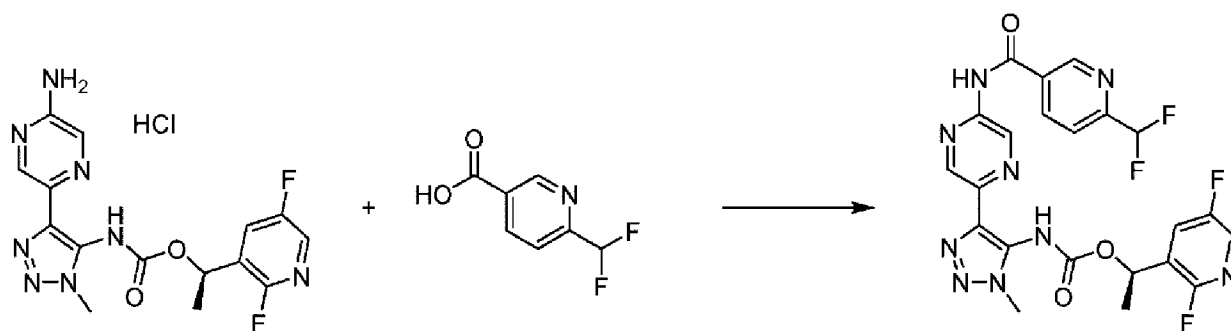
Стадия 4. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиразин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 10)

[0358] К раствору трет-бутил (R)-(5-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этокси)карбонил)амино)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)карбамата (0,52 ммоль) в дихлорметане (3,4 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (3,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиразин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата в виде гидрохлоридной соли (промежуточное соединение 10).

Стадия 5. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0359] К смеси (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиразин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (промежуточное соединение 10) (0,073 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 6-хлорникотиновую кислоту (0,082 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,087 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток собирали в ацетонитрил и воду (2 мл) и очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 320). (МС (m/z) 515,9 [M+H]⁺). 1Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,44 (с, 1Н), 9,01–8,90 (м, 2Н), 8,38 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1Н), 8,09–7,98 (м, 2Н), 7,64 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1Н), 5,95 (д, J = 7,0 Гц, 1Н), 4,00 (с, 3Н), 1,62 (с, 3Н).

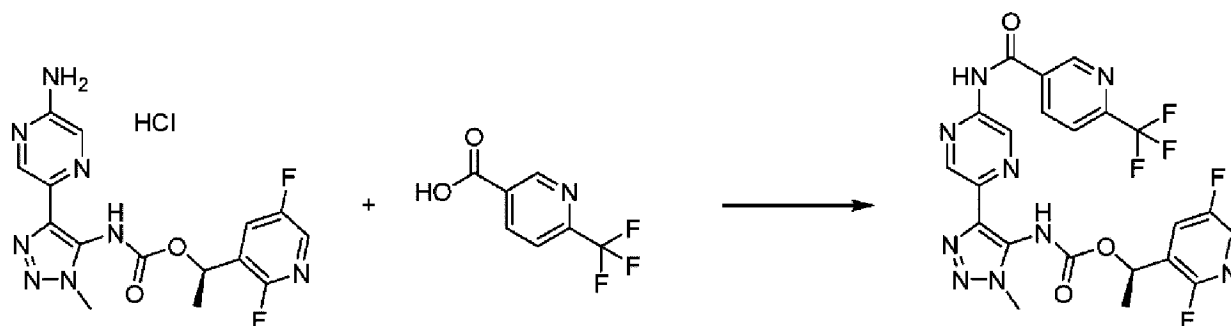
Пример 77. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-дифторметил)никотинамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 321)



Соединение 321

[0360] Следуя процедуре, описанной в примере 76 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пирозин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя 6-(диформетил)никотиновую кислоту (0,08 ммоль) вместо 6-хлорникотиновой кислоты, получали (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-(диформетил)никотинамидо)пирозин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 321). (МС (m/z) 532,0 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,46 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 9,29–9,16 (м, 1H), 8,97 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,55 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93–7,78 (м, 2H), 6,83 (т, J = 55,0 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).

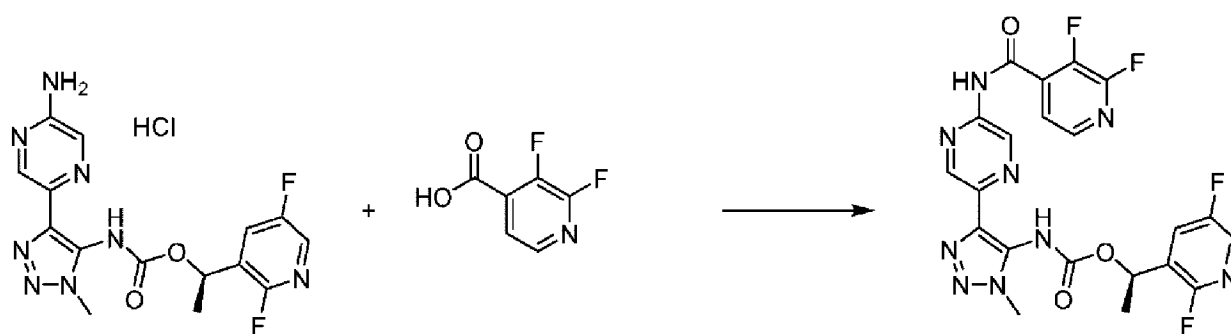
Пример 78. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пирозин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 322)



Соединение 322

[0361] Следуя процедуре, описанной в примере 76 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пирозин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя 6-(трифформетил)никотиновую кислоту (0,08 ммоль) вместо 6-хлорникотиновой кислоты, получали (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-(трифформетил)никотинамидо)пирозин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 322). (МС (m/z) 549,9 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,49 (д, J = 20,4 Гц, 1H), 9,27 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,98 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,70–8,50 (м, 1H), 8,11–7,70 (м, 3H), 5,95 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,63 (с, 3H).

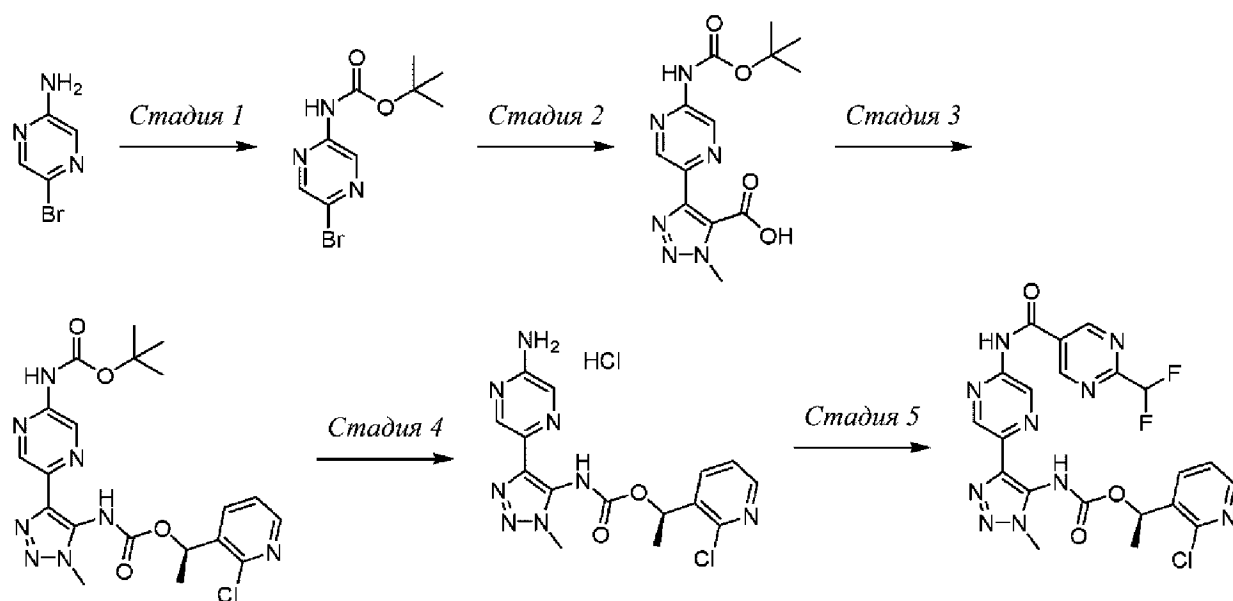
Пример 79. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2,3-дифторизоникотинамидо)пирозин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 323)



Соединение 323

[0362] Следуя процедуре, описанной в примере 76 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя 2,3-дифторизоникотиновую кислоту (0,08 ммоль) вместо 6-хлорникотиновой кислоты, получали (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2,3-дифторизоникотинамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 323). (МС (m/z) 518,0 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,41 (с, 1H), 8,96 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 5,1, 1,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00–7,72 (м, 1H), 7,62 (дд, J = 5,0, 4,0 Гц, 1H), 5,95 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).

Пример 80. Получение (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-(диформетил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 324)

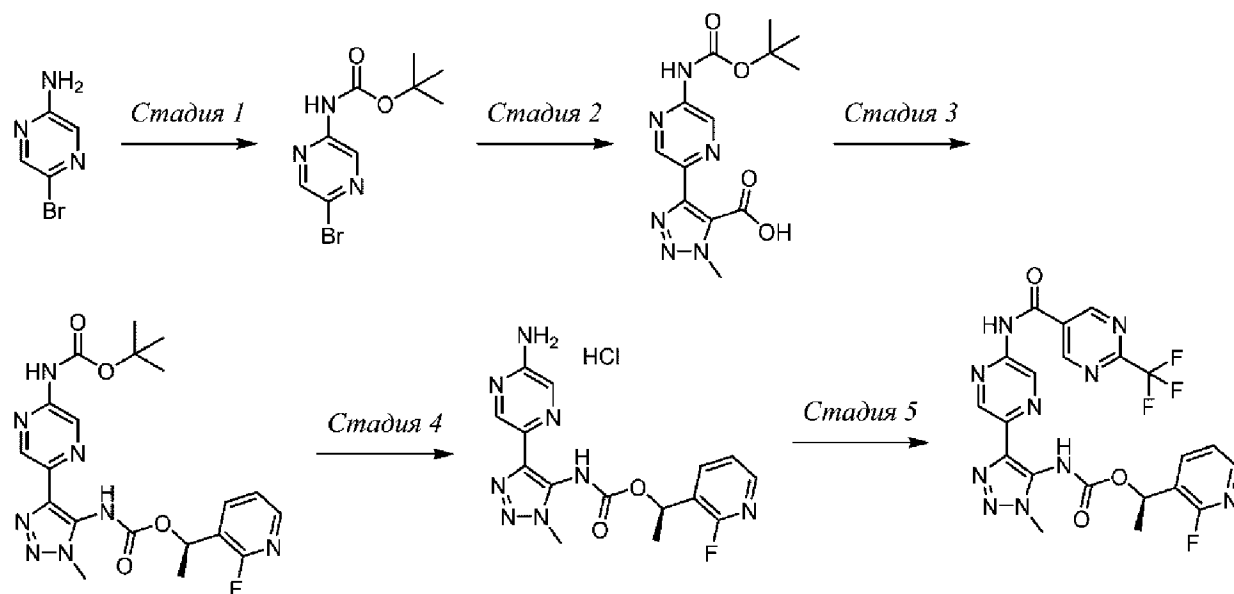


Соединение 324

[0363] Следуя процедуре, описанной в примере 76 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-ол (4,64 ммоль) вместо (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ола на стадии 3 и 2-(диформетил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (0,08 ммоль) вместо 6-хлорникотиновой кислоты на стадии 5, получали (R)-1-(2-хлорпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-(диформетил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 324). (МС (m/z) 531,0

[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,56–9,27 (м, 3H), 8,96 (с, 1H), 8,43–7,85 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 6,84 (т, J = 54,2 Гц, 1H), 6,07 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

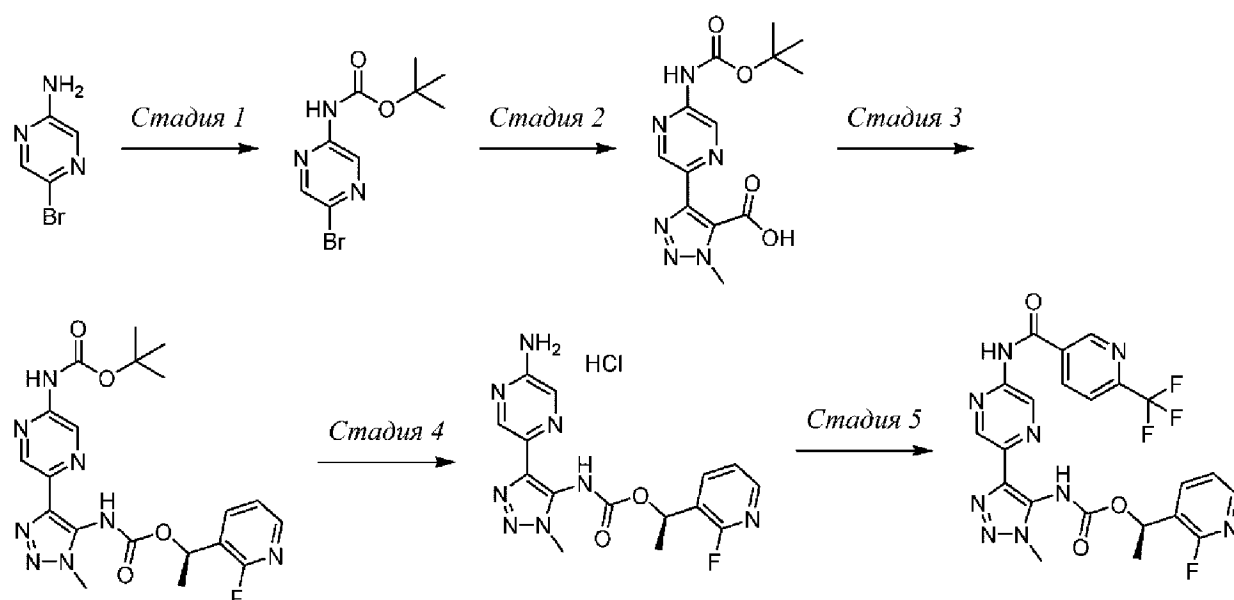
Пример 81. Получение (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 325)



Соединение 325

[0364] Следуя процедуре, описанной в примере 76 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (4,64 ммоль) вместо (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ола на стадии 3 и 2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (0,08 ммоль) вместо 6-хлорникотиновой кислоты на стадии 5, получали (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 325). (МС (m/z) 532,9 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,49 (с, 2H), 9,45 (с, 1H), 8,97 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,23–7,85 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 5,99 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,63 (с, 3H).

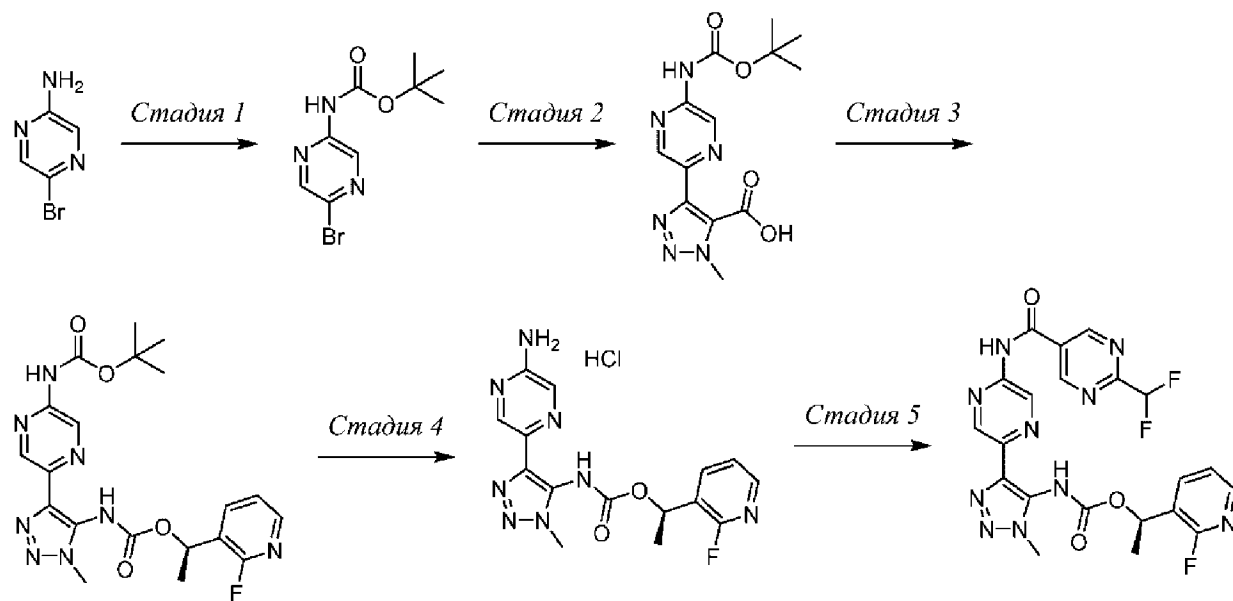
Пример 82. Получение (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиразин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 326)



Соединение 326

[0365] Следуя процедуре, описанной в примере 76 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиазин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (4,64 ммоль) вместо (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ола на стадии 3 и 6-(трифторметил)никотиновую кислоту (0,08 ммоль) вместо 6-хлорникотиновой кислоты на стадии 5, получали (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиазин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 326). (МС (m/z) 532,0 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,47 (с, 1H), 9,28 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,60 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 8,25–8,06 (м, 2H), 8,01 (дд, J = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 5,99 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,63 (с, 3H).

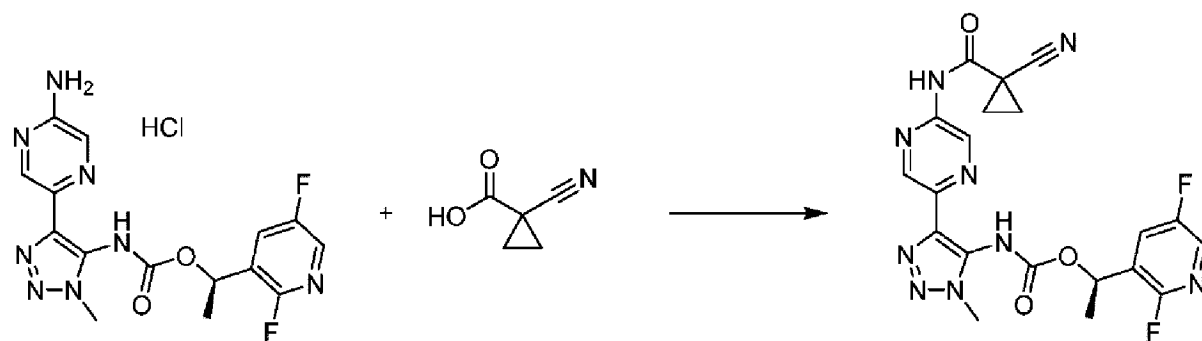
Пример 83. Получение (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-(диформетил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиазин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 327)



Соединение 327

[0366] Следуя процедуре, описанной в примере 76 для получения (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)пиазин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата, используя (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (4,64 ммоль) вместо (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ола на стадии 3 и 2-(диформетил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (0,08 ммоль) вместо 6-хлорникотиновой кислоты на стадии 5, получали (R)-1-(2-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(2-(диформетил)пиримидин-5-карбоксамидо)пиазин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 327). (МС (m/z) 514,9 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,62–9,34 (м, 3H), 8,97 (с, 1H), 8,30–7,93 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 6,84 (т, J = 54,1 Гц, 1H), 5,99 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,63 (с, 3H).

Пример 84. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиазин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 328)



Соединение 328

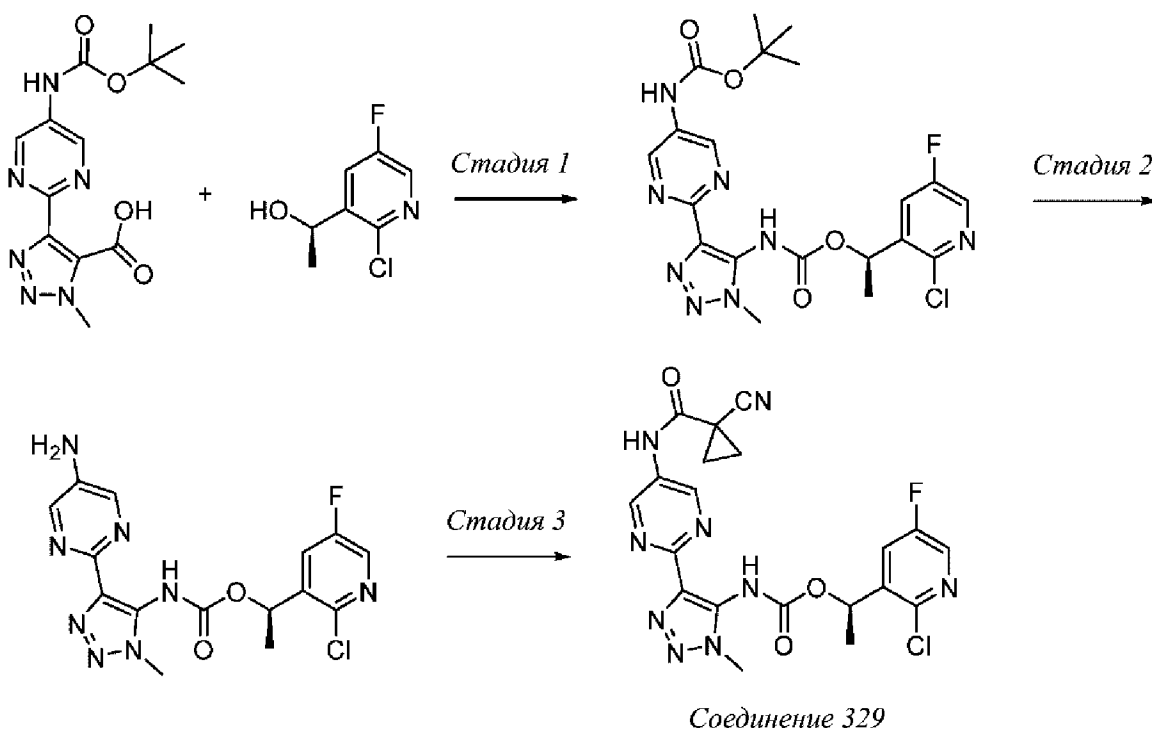
[0367] К смеси (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиазин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорида (промежуточное соединение 10) (0,049 ммоль), 1-

цианоциклопропанкарбоновой кислоты (0,058 ммоль) и (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфата (0,058 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов, затем концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1 карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 328) (МС (m/z) 470,0 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,22 (с, 1H), 8,96 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,11–7,67 (м, 2H), 5,95 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,88–1,80 (м, 2H), 1,80–1,72 (м, 2H), 1,62 (с, 3H).

Пример 85. Получение соединений 286–287 и 329–332

[0368] Соединения 286–287 и 329–332, как правило, синтезировали в соответствии со схемой С. Например, (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (соединение 329) получали следующим образом.

Получение (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 329)



Стадия 1. (R)-1-(2-Хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил 4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0369] К смеси 4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 9) (0,62 ммоль) с ТГФ (5 мл) добавляли ТЗР (50% в DMF, 0,94 ммоль), TMS-N₃ (0,67 ммоль) и триэтиламин (1,2 ммоль). Смесь нагревали при 70 °С в течение 30 минут. Добавляли (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (0,94 ммоль) и раствор нагревали при 70 °С в

течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением (R)-1-(2-хлор-5-фторпиримидин-3-ил)этил 4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (МС (m/z) 493,2 [M+H]⁺).

Стадия 2. (R)-1-(2-Хлор-5-фторпиримидин-3-ил)этил 4-(5-аминопиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение 11)

[0370] 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (20 ммоль) добавляли к (R)-1-(2-хлор-5-фторпиримидин-3-ил)этил 4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамату (0,49 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комн. темп. в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-1-(2-хлор-5-фторпиримидин-3-ил)этил 4-(5-аминопиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата в виде гидрохлоридной соли (промежуточное соединение 11). (МС (m/z) 393,1 [M+H]⁺).

Стадия 3. (R)-1-(2-Хлор-5-фторпиримидин-3-ил)этил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

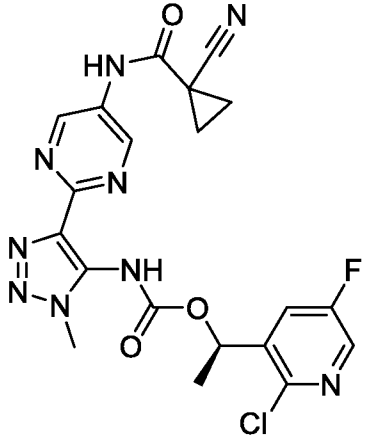
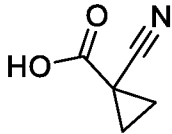
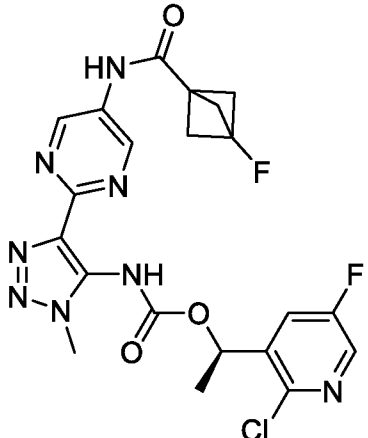
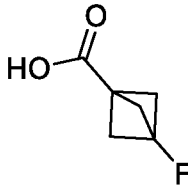
[0371] В вialу помещали (R)-1-(2-хлор-5-фторпиримидин-3-ил)этил 4-(5-аминопиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорид (0,05 ммоль) (промежуточное соединение 11), 1-цианоциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,06 ммоль), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,07 ммоль) и пиридин (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 часов, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлор-5-фторпиримидин-3-ил)этил 4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (МС (m/z) 486,2 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,45 (с, 1H), 9,98 (ус, 1H), 8,99 (с, 2H), 8,43 (ус, 1H), 7,94 (ус, 1H), 5,82 (ус, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,84–1,68 (м, 4H), 1,55 (ус, 3H).

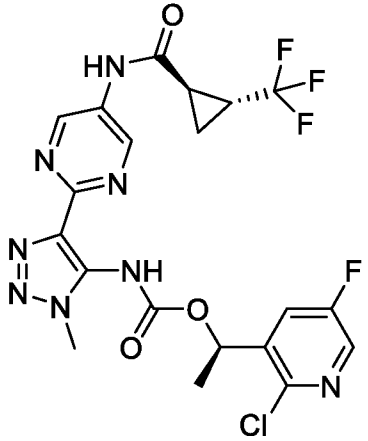
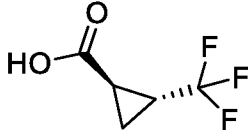
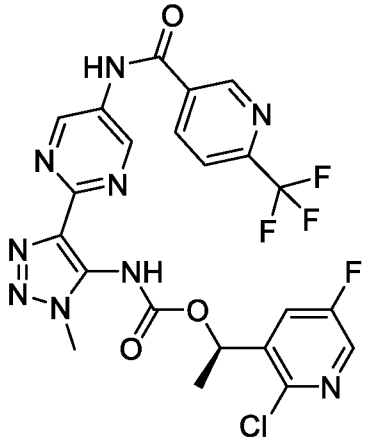
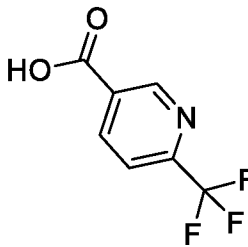
[0372] Соединения 286–287 и 329–332 (таблица 5) получали аналогичным образом в соответствии со схемой С, стадия 4, посредством приведения во взаимодействие (R)-1-(2-хлор-5-фторпиримидин-3-ил)этил 4-(5-аминопиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 11) с реагентом, указанным в таблице 4, вместо 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты.

[0373] Соединения 286–287 получали с использованием смеси (1S,2S)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты и (1R,2R)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты с последующей очисткой посредством хиральной СФХ.

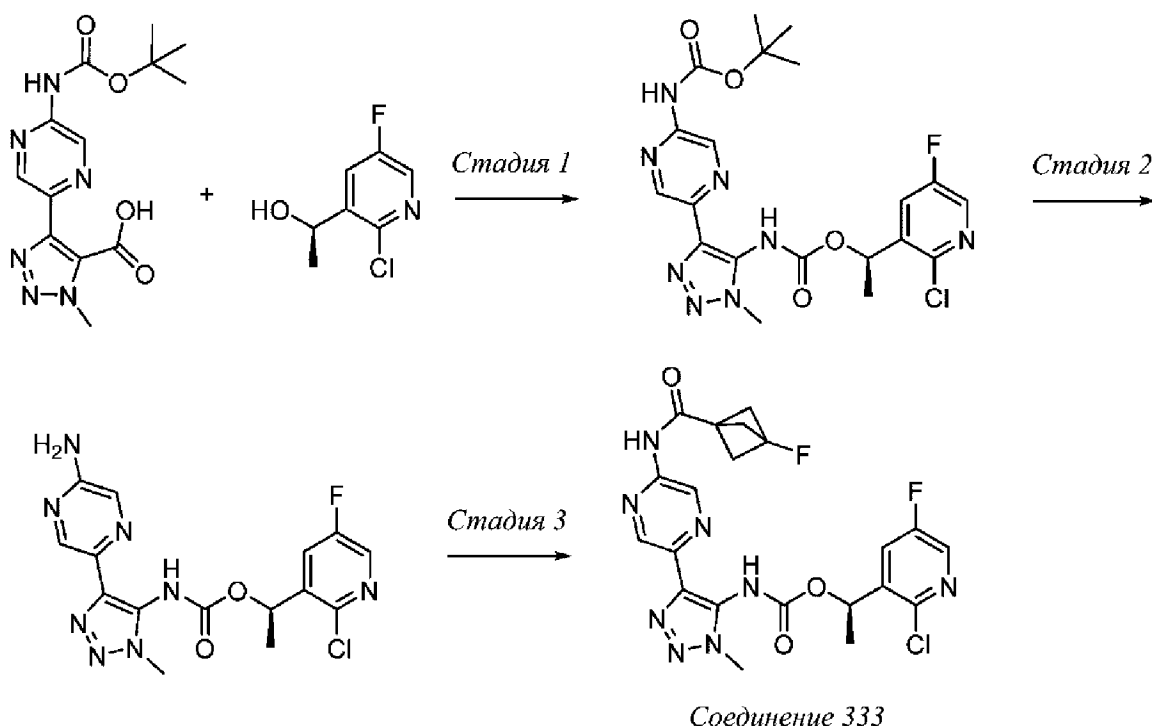
Таблица 5. Соединения, полученные в соответствии со схемой С

Соединение №	Структура	Реагент	ЖХМС m/z	¹ H ЯМР
<i>Соединение 286</i> (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1R,2R)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			536,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,67 (yc, 1H), 9,99 (yc, 1H), 8,98 (с, 2H), 8,44 (yc, 1H), 7,94 (yc, 1H), 6,23 (ддд, J = 55,6, 54,3, 5,3 Гц, 1H), 5,83 (yc, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,82–2,58 (м, 1H), 2,20–2,11 (м, 1H), 2,11–2,00 (м, 1H), 1,54 (yc, 3H).
<i>Соединение 287</i> (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1S,2S)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			536,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,66 (с, 1H), 9,98 (yc, 1H), 8,99 (с, 2H), 8,44 (с, 1H), 7,94 (yc, 1H), 6,23 (ддд, J = 55,6, 54,3, 5,3 Гц, 1H), 5,83 (yc, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,81–2,59 (м, 1H), 2,19–2,11 (м, 1H), 2,11–2,02 (м, 1H), 1,54 (м, 3H).

<i>Соединение 329</i> (R)-1-(2-Хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			486,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,45 (с, 1H), 9,98 (yc, 1H), 8,99 (с, 2H), 8,43 (yc, 1H), 7,94 (yc, 1H), 5,82 (yc, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,84–1,68 (м, 4H), 1,55 (yc, 3H).
<i>Соединение 330</i> (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			505,2	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,18 (с, 1H), 9,91 (yc, 1H), 9,02 (с, 2H), 8,43 (yc, 1H), 7,94 (yc, 1H), 5,82 (yc, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,45 (д, J = 2,5 Гц, 6H), 1,54 (yc, 3H).

<i>Соединение 331</i> (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			529,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,93 (с, 1H), 9,86 (yc, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,42 (yc, 1H), 7,93 (yc, 1H), 5,79 (yc, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,45–2,23 (м, 2H), 1,85–0,97 (м, 5H).
<i>Соединение 332</i> (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (1-метил-4-(5-(6-(трифторметил)никотинамидо)пиримидин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат			566,0	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05 (yc, 1H), 10,01 (yc, 1H), 9,31 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 9,16 (с, 2H), 8,63 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 8,44 (yc, 1H), 8,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,94 (yc, 1H), 5,85 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,54 (yc, 3H).

Пример 86. Получение (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 333)



Стадия 1. (R)-1-(2-Хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0374] К смеси 4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (0,62 ммоль) с ТГФ (5 мл) добавляли ТЗР (50% в DMF, 0,94 ммоль), TMS-N₃ (0,69 ммоль) и триэтиламин (1,2 ммоль). Смесь нагревали при 70 °С в течение 30 минут. Добавляли (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этан-1-ол (0,94 ммоль) и раствор нагревали при 70 °С в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (МС (*m/z*) 492,9. [M+H]⁺).

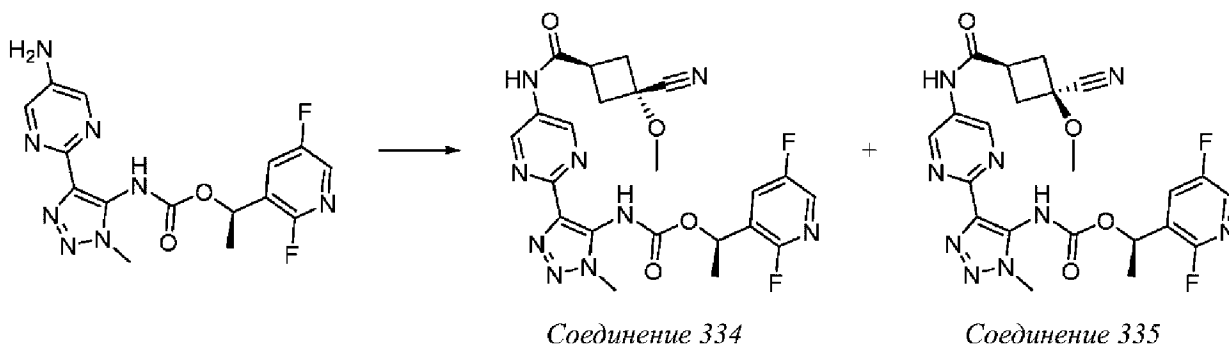
Стадия 2. (R)-1-(2-Хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0375] 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (14 ммоль) добавляли к (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамату (0,34 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комн. темп. в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата в виде гидрохлоридной соли.

Стадия 3. (R)-1-(2-Хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0376] В вials помещали (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлорид (0,06 ммоль), 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (0,08 ммоль), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодинида гидрохлорид (0,12 ммоль) и пиридин (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 часов, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением (R)-1-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)пиразин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. (МС (m/z) 505,2 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,92 (с, 1H), 10,03 (ус, 1H), 9,20 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,43 (ус, 1H), 7,94 (ус, 1H), 5,83 (ус, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,47 (д, J = 2,5 Гц, 6H), 1,55 (ус, 3H).

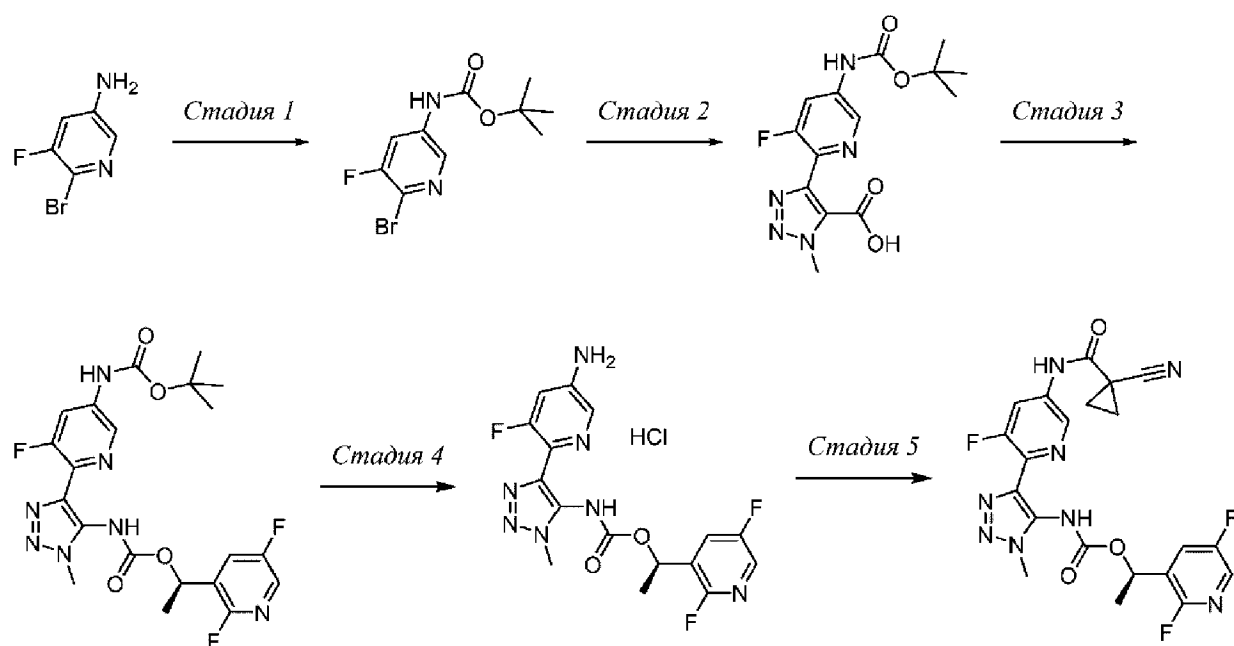
Пример 87. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-циано-3-метоксициклобутан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединения 334) и (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1s,3S)-3-циано-3-метоксициклобутан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединения 335)



[0377] Смесь (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-аминопиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (0,048 ммоль), 3-циано-3-метоксициклобутан-1-карбоновой кислоты (2 экв.), EDCI (2 экв.) в пиридине (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на аппарате Gilson prep HPLC (колонка Gemini, 30–95% CH₃CN в H₂O с 0,1% TFA). Были выделены два пика; стереоструктуры назначали произвольно. **Соединение 334:** (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-((1r,3R)-3-циано-3-метоксициклобутан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат. (МС (m/z) 514,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,06 (с, 2H), 8,07 (м, 1H), 7,98–7,69 (м, 1H), 5,96 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 2,99–2,79 (м, 2H), 2,76–2,48 (м, 2H), 1,63 (с, 3H). **Соединение 335:** (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1s,3S)-3-циано-3-метоксициклобутан-1-карбоксамидо)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат. (МС (m/z) 514,1 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,05 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,97–7,75 (м, 1H), 5,96 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,55–3,49 (м, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 1,63 (с, 3H).

Пример 88. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата

(соединение 336)



Соединение 336

Стадия 1. Трет-бутил (6-бром-5-фторпиридин-3-ил)карбамат

[0378] К раствору 6-бром-5-фторпиридин-3-амин (2,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ди-трет-бутилдикarbonат (5,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 16 ч, концентрировали и фильтровали через пробку диоксида кремния с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 4-(5-((Трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота

[0379] К раствору 4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (1,3 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -70 °С добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,5 ммоль). Через 15 минут добавляли 2,5 М раствор н-бутиллития (2,5 ммоль). Через 1 час добавляли 2 М раствор хлорида цинка (2,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 минут. В этот момент к реакционной смеси добавляли трет-бутил(6-бром-5-фторпиридин-3-ил)карбамат (1 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали и разбавляли 1 М водным раствором хлороводорода (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали, очищали посредством колоночной хроматографии с получением 4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты.

Стадия 3. Трет-бутил (R)-(6-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторпиридин-3-ил)карбамат

[0380] 4-(5-((Трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту (3,1 ммоль), азидотриметилсилан (4,7 ммоль) и ТЗР (50% в DMF) (4,7 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл). По каплям добавляли триэтиламин (9,4 ммоль) при комн. темп. с получением прозрачного раствора через 5–30 минут. Добавляли (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этан-1-ол (9,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 часов. Затем добавляли силикагель, неочищенную смесь концентрировали в вакууме и затем очищали посредством колоночной хроматографии с получением трет-бутил (R)-(6-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторпиридин-3-ил)карбамата (0,6 ммоль).

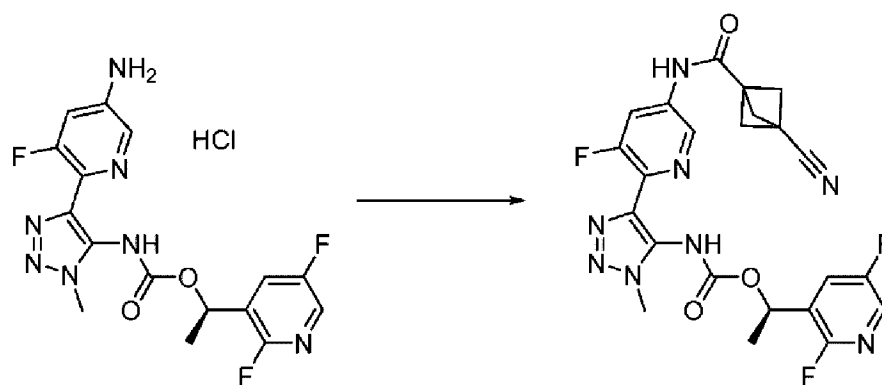
Стадия 4. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата гидрохлоридная соль (промежуточное соединение 12)

[0381] Трет-бутил (R)-(6-(5-(((1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторпиридин-3-ил)карбамат (0,6 ммоль) суспендировали в 1,6 мл 4 М раствора соляной кислоты в диоксанах в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением гидрохлоридной соли (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (промежуточное соединение 12), которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5. (R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0382] К смеси гидрохлоридной соли (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-амино-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (0,07 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 1-цианоциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,07 ммоль) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,08 ммоль). Реакционную смесь оставляли с магнитной мешалкой на 2 часа, после чего добавляли воду (1 мл) и неочищенную смесь очищали посредством ВЭЖХ с получением (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(1-цианоциклопропан-1-карбоксамидо)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата. МС (m/z) 486,986 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,78–8,52 (м, 1H), 8,19–7,53 (м, 3H), 5,90 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 1,91–1,35 (м, 7H).

Пример 89. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 337)

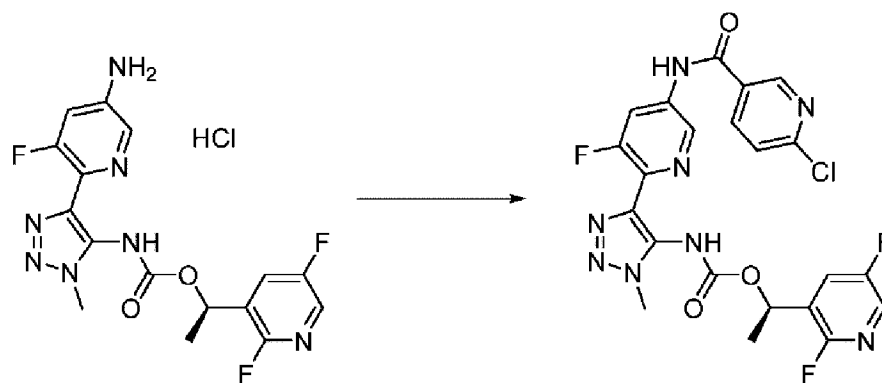


Соединение 337

(R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0383] Действуя в соответствии с примером 88, используя 3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (0,07 ммоль) вместо 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты, получали (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат. (МС (m/z) 513,010 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,61 (с, 1H), 8,25–7,51 (м, 3H), 5,89 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,64 (с, 6H), 1,61 (с, 3H).

Пример 90. Получение (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамата (соединение 338)

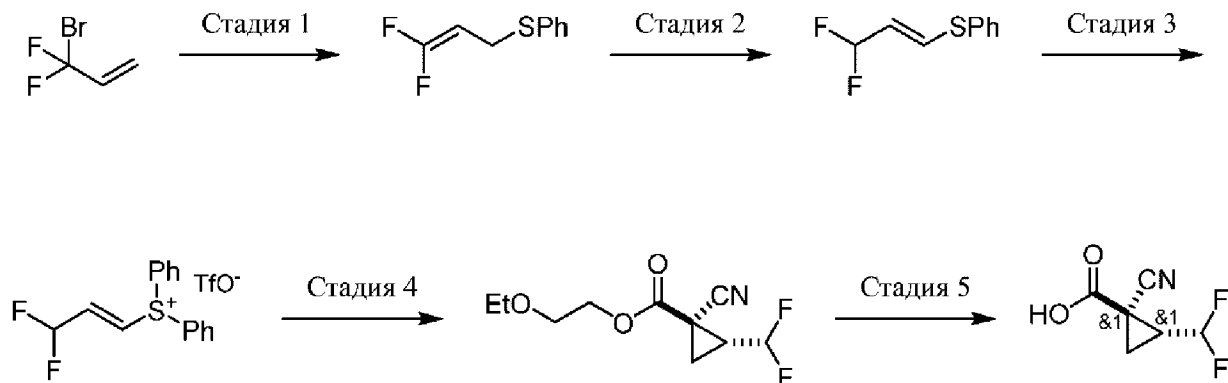


Соединение 338

(R)-1-(2,5-Дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат

[0384] Действуя в соответствии с примером 88, используя 6-хлорникотиновую кислоту (0,07 ммоль) вместо 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты, получали (R)-1-(2,5-дифторпиридин-3-ил)этил (4-(5-(6-хлорникотинамидо)-3-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбамат. (МС (m/z) 532,975 [M+H]⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,98 (дд, J = 2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,38 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 12,4, 2,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 78,6 Гц, 2H), 7,66 (дд, J = 8,3, 0,8 Гц, 1H), 5,91 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).

Пример 91. Получение рац-(1R,2R)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты



Стадия 1. (3,3-Дифтораллил)(фенил)сульфан

[0385] NaH (153 ммоль) добавляли в бутылку объемом 250 мл в атмосфере N₂. Добавляли н-гексан (50,0 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 5 минут. н-Гексан удаляли шприцем. В реакционную смесь при 0 °С добавляли диоксан (120 мл). К смеси добавляли PhSH (118 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. В смесь добавляли 3-бром-3,3-дифторпроп-1-ен (177 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (50,0 мл) при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 4). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Раствор фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением (3,3-дифтораллил)(фенил)сульфана.

Стадия 2. (Е)-(3,3-Дифторпроп-1-ен-1-ил)(фенил)сульфан

[0386] (3,3-Дифтораллил)(фенил)сульфан (53,7 ммоль) растворяли в DMSO (20,0 мл) в бутылке объемом 100 мл. К смеси добавляли т-БуОК (2,68 ммоль) при 10 °С. Смесь нагревали до 25 °С и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (200 мл) при 0–10 °С. К смеси добавляли н-гексан (100 мл) и реакционную смесь экстрагировали н-гексаном (200 мл x 5). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением (Е)-(3,3-дифторпроп-1-ен-1-ил)(фенил)сульфана.

Стадия 3. (Е)-(3,3-Дифторпроп-1-ен-1-ил)дифенилсульфония трифторметансульфонат

[0387] Трифторметансульфонат дифенилйодония (48,8 ммоль) добавляли в бутылку объемом 250 мл и добавляли DCE (60,0 мл). Добавляли (Е)-(3,3-дифторпроп-1-ен-1-ил)(фенил)сульфан (51,3 ммоль), а затем в бутылку при 10 °С добавляли порошок Cu (244 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10–25 °С в течение 0,5 ч, после чего погружали в предварительно нагретую масляную баню (80 °С) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и затем фильтровали через целитовую подушку и промывали DCM (80 мл x 4). Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM/ацетон = от 100/1 до 20/1, R_f = 0,50) с получением (Е)-(3,3-дифторпроп-1-ен-1-ил)дифенилсульфония трифторметансульфоната.

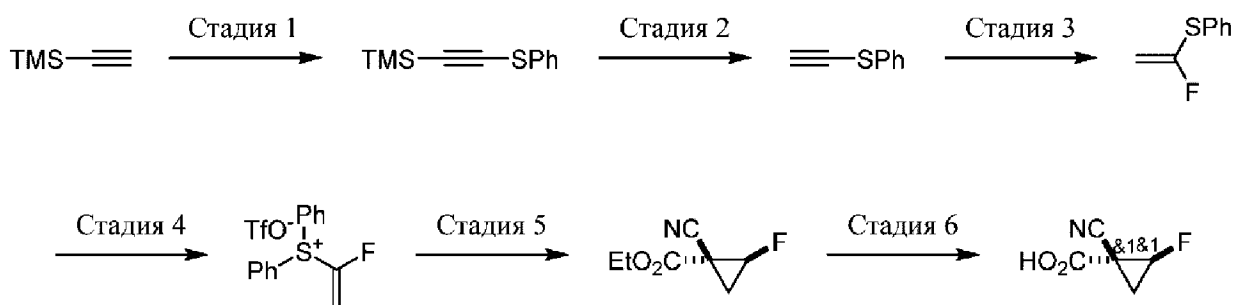
Стадия 4. Рац-2-этоксизтил (1R,2R)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксилат

[0388] 2-Этоксизтил 2-цианоацетат (63,6 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли в бутылку объемом 250 мл при 25 °С. В бутылку добавляли K_2CO_3 (191 ммоль), а затем (Е)-(3,3-дифторпроп-1-ен-1-ил)дифенилсульфония трифторметансульфонат (70,0 ммоль) при 25 °С и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целитовую подложку и промывали DCM (100 мл x 3). Органическую фазу концентрировали в условиях вакуума и очищали посредством ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 (250 x 70 мм, 15 мКм); подвижная фаза: [вода(0,1% TFA)–ACN]; В%: 25% ACN–55% ACN, 25 мин). Фракцию продукта доводили до pH = 6–7 с насыщ. $NaHCO_3$. Фракцию концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, затем экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250 x 70 x 10 мКм; подвижная фаза: [гексан–EtOH(0,1% $NH_3 \cdot H_2O$)] В%: 1%–40%, 15 мин) и концентрировали с получением рац-2-этоксизтил(1R,2R)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксилата.

Стадия 5. Рац-(1R,2R)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновая кислота

[0389] Рац-2-этоксизтил (1R,2R)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоксилат (34,3 ммоль) добавляли в бутылку объемом 100 мл и суспендировали в ТГФ (70,0 мл). К смеси добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (2 М, 34,30 мл) при 10 °С и перемешивали при 10–25 °С в течение 3 часов. Доводили до pH = 2 с помощью HCl (1 н.). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50,0 мл x 6) и промывали соевым раствором (50,0 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Продукт растирали с DCM (20,0 мл) и осадок собирали посредством вакуумной фильтрации с получением рац-(1R,2R)-1-циано-2-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты.

Пример 92. Получение рац-(1S,2S)-1-циано-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты



Стадия 1. Триметил((фенилтио)этинил)силан

[0390] К этилнитриметилсилану (1,43 моль) в ТГФ (1000 мл) добавляли по каплям $n-BuLi$ (2,5 М, 570 мл, 1,43 моль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин, а затем по каплям добавляли раствор 1,2-дифенилдисульфана (1,43 моль) в ТГФ (400 мл) при -78 °С. После перемешивания в течение 30 минут при -78 °С реакционную смесь нагревали до 15 °С и перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям H_2O (500 мл) при 0 °С. Реакционную смесь

экстрагировали EtOAc (500 мл x 2) и водный слой выливали в NaClO. Объединенные органические слои промывали 0,1 М NaOH (500 мл x 3), H₂O (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии непосредственно, без очистки, с получением триметил((фенилтио)этинил)силана.

Стадия 2. Этинил(фенил)сульфан

[0391] В MeOH (2000 мл) добавляли триметил((фенилтио)этинил)силан (1,28 моль). По каплям добавляли смесь K₂CO₃ (2,56 моль) с H₂O (600 мл) при 15 °C и перемешивали в течение 16 часов. После концентрирования для удаления MeOH добавляли EtOAc (400 мл) и H₂O (200 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением этинил(фенил)сульфана.

Стадия 3. (1-Фторвинил)(фенил)сульфан

[0392] Этинил(фенил)сульфан (1,16 моль), Рут. (3,31 моль) добавляли в DCM (1000 мл). Добавляли HF / Рут. (4,62 моль) при 0 °C, а затем реакционную смесь нагревали до 15 °C и перемешивали в течение 10 мин. Медленно добавляли насыщ. NaHCO₃ и твердое вещество NaHCO₃ до pH = 8. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением (1-фторвинил)(фенил)сульфана.

Стадия 4. (1-Фторвинил)дифенилсульфония трифторметансульфонат

[0393] (1-Фторвинил)(фенил)сульфан (272 ммоль) суспендировали в DCE (400 мл). Добавляли трифторметансульфонат дифенилйодония (258 ммоль) и Cu (1,36 моль) при 15 °C. Реакционную смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 15 °C, фильтровали и осадок на фильтре промывали DCM (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением (1-фторвинил)дифенилсульфония трифторметансульфоната.

Стадия 5. Рац-этил(1S,2S)-1-циано-2-фторциклопропан-1-карбоксилат

[0394] В MeCN (180 мл) добавляли этил-2-цианоацетат (78,8 ммоль). Добавляли DBU (94,6 ммоль) при 15 °C и перемешивали в течение 10 мин, после чего порциями добавляли (1-фторвинил)дифенилсульфония трифторметансульфонат (78,8 ммоль) при 15 °C. После перемешивания при 15 °C в течение 30 минут реакцию гасили добавлением насыщ. NH₄Cl (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл) два раза и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением рац-этил(1S,2S)-1-циано-2-фторциклопропан-1-карбоксилата.

Стадия 6. Рац-(1S,2S)-1-циано-2-фторциклопропан-1-карбоновая кислота

[0395] Рац-этил (1S,2S)-1-циано-2-фторциклопропан-1-карбоксилат (14,0 ммоль) суспендировали в MeCN

(11,0 мл) и H₂O (2,00 мл). Добавляли триазибициклодецен (29,4 ммоль) при 15 °С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали DCM (20 мл) и водный слой доводили до pH 1–3 с помощью HCl (4M). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением рац-(1S,2S)-1-циано-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты.

Пример 93. Анализ кальция

[0396] Активность LPAR1 *in vitro* измеряли в анализе внутриклеточной мобилизации кальция.

[0397] Клетки CHO-K1 EDG2 (DiscoverX, кат. № 93-0644C2), экспрессирующие LPAR1 человека (NM_001401.3), высевали в общий объем 25 мкл среды Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM), с 10%-й фетальной бычьей сывороткой, 1 x PenStrepGlutamine, 300 мкг/мл гиромидина и 800 мкг/мл G418 в 384-луночный планшет для культивирования тканей (Grenier № 781091) с плотностью 15 000 клеток/луночка и инкубировали при 37 °С в течение ночи. Перед исследованием к клеткам на 60 минут при 37 °С добавляли 25 мкл реактива Calcium Loading Dye Component A (набор FLIPR Calcium 6 Assay Kit Molecular Device № R8190) и 2,5 mM пробенецида (Invitrogen № P36400, свежеприготовленный) в сбалансированном солевом растворе Хенкса (Corning № 21-023-CV), 20 mM HEPES (Corning № 25-060-CI), 0,1% бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich № A7906-500G).

[0398] Регистрировали дозовые кривые агониста LPA 18:2 (Avanti Polar Lipids, кат. № 857138, 0,5 нМ–10 мкМ) для определения LPA 18:2 EC₈₀ для последующих анализов антагониста. Для получения дозовых кривых агониста клетки извлекали из инкубатора через 2 часа после загрузки красителя и переносили в прибор FLIPR Tetra (Molecular Devices, г. Сан-Хосе, штат Калифорния, США). Мобилизацию кальция отслеживали в течение 5 мин и к клеткам в течение 5 секунд в ходе анализа добавляли 10 мкл 6x LPA в HBSS / 20 mM HEPES / 0,1%-го бычьего сывороточного альбумина (BSA).

[0399] Чтобы определить антагонистическую активность исследуемых соединений к LPAR1, клетки предварительно инкубировали с исследуемым соединением в диапазоне доз от 0,5 нМ до 10 мкМ, а затем с LPA в концентрации EC₈₀ (100 нМ). После загрузки красителя клетки извлекали из инкубатора и добавляли 0,3 мкл 200x антагониста. Клетки инкубировали в течение 60 минут при 37 °С. Антагонистическую активность измеряли на FLIPR Tetra. Мобилизацию кальция контролировали в течение 3,5 минут, и в ходе анализа к клеткам в течение 5 секунд добавляли 10 мкл 6x EC₈₀ LPA в HBSS, 20 mM HEPES и 0,1% BSA. Строили график зависимости амплитуды сигнала (максимум за вычетом минимума) от log₁₀ концентрации антагониста с использованием Dose Response Tool (Gilead Sciences Inc.) и определяли EC₅₀.

[0400] Для оценки антагонистического потенциала примеров соединений определяли значения EC₅₀ для соединений 1–338 в анализе мобилизации кальция с LPAR1. Результаты представлены в таблице 6 (LPAR1 EC₅₀). Номера соединений соответствуют номерам соединений в примерах 1–92. Н/Д = нет данных

Таблица 6

Соединение	LPAR1 (EC ₅₀ ; нМ)
<i>Соединение 1</i>	6519,3
<i>Соединение 2</i>	953,0
<i>Соединение 3</i>	10 000
<i>Соединение 4</i>	10 000
<i>Соединение 5</i>	1505,8
<i>Соединение 6</i>	1859,6
<i>Соединение 7</i>	315,1
<i>Соединение 8</i>	154,3
<i>Соединение 9</i>	2696,7
<i>Соединение 10</i>	1024,1
<i>Соединение 11</i>	731,2
<i>Соединение 12</i>	540,8
<i>Соединение 13</i>	148,1
<i>Соединение 14</i>	1202,9
<i>Соединение 15</i>	452,1
<i>Соединение 16</i>	2185,0
<i>Соединение 17</i>	29,3
<i>Соединение 18</i>	1129,3
<i>Соединение 19</i>	275,5
<i>Соединение 20</i>	Н/П
<i>Соединение 21</i>	39,6
<i>Соединение 22</i>	43,4
<i>Соединение 23</i>	1105,0
<i>Соединение 24</i>	Н/П
<i>Соединение 25</i>	2268,3
<i>Соединение 26</i>	587,4
<i>Соединение 27</i>	1277,1
<i>Соединение 28</i>	29,1

<i>Соединение 29</i>	261,4
<i>Соединение 30</i>	516,2
<i>Соединение 31</i>	2334,4
<i>Соединение 32</i>	798,9
<i>Соединение 33</i>	1018,3
<i>Соединение 34</i>	428,9
<i>Соединение 35</i>	103,1
<i>Соединение 36</i>	112,4
<i>Соединение 37</i>	54,6
<i>Соединение 38</i>	10 000
<i>Соединение 39</i>	50,8
<i>Соединение 40</i>	75,2
<i>Соединение 41</i>	38,1
<i>Соединение 42</i>	201,1
<i>Соединение 43</i>	497,2
<i>Соединение 44</i>	165,0
<i>Соединение 45</i>	40,8
<i>Соединение 46</i>	29,7
<i>Соединение 47</i>	19,1
<i>Соединение 48</i>	22,8
<i>Соединение 49</i>	353,2
<i>Соединение 50</i>	1761,4
<i>Соединение 51</i>	88,7
<i>Соединение 52</i>	621,9
<i>Соединение 53</i>	1456,0
<i>Соединение 54</i>	7863,3
<i>Соединение 55</i>	477,7
<i>Соединение 56</i>	1135,1
<i>Соединение 57</i>	339,2

<i>Соединение 58</i>	205,2
<i>Соединение 59</i>	263,7
<i>Соединение 60</i>	140,4
<i>Соединение 61</i>	134,4
<i>Соединение 62</i>	109,8
<i>Соединение 63</i>	120,4
<i>Соединение 64</i>	76,4
<i>Соединение 65</i>	81,9
<i>Соединение 66</i>	66,6
<i>Соединение 67</i>	30,8
<i>Соединение 68</i>	40,8
<i>Соединение 69</i>	53,0
<i>Соединение 70</i>	47,8
<i>Соединение 71</i>	89,7
<i>Соединение 72</i>	17,0
<i>Соединение 73</i>	17,3
<i>Соединение 74</i>	1344,4
<i>Соединение 75</i>	23,4
<i>Соединение 76</i>	274,7
<i>Соединение 77</i>	25,5
<i>Соединение 78</i>	83,6
<i>Соединение 79</i>	16,0
<i>Соединение 80</i>	109,1
<i>Соединение 81</i>	22,8
<i>Соединение 82</i>	20,4
<i>Соединение 83</i>	343,7
<i>Соединение 84</i>	14,5
<i>Соединение 85</i>	11,2
<i>Соединение 86</i>	16,6

<i>Соединение 87</i>	16,1
<i>Соединение 88</i>	8,6
<i>Соединение 89</i>	312,3
<i>Соединение 90</i>	73,5
<i>Соединение 91</i>	187,0
<i>Соединение 92</i>	601,4
<i>Соединение 93</i>	133,0
<i>Соединение 94</i>	4817,8
<i>Соединение 95</i>	308,6
<i>Соединение 96</i>	2328,6
<i>Соединение 97</i>	395,4
<i>Соединение 98</i>	720,5
<i>Соединение 99</i>	53,9
<i>Соединение 100</i>	90,8
<i>Соединение 101</i>	1041,5
<i>Соединение 102</i>	85,6
<i>Соединение 103</i>	16,6
<i>Соединение 104</i>	559,9
<i>Соединение 105</i>	1582,1
<i>Соединение 106</i>	1758,3
<i>Соединение 107</i>	10 000
<i>Соединение 108</i>	419,6
<i>Соединение 109</i>	1711,0
<i>Соединение 110</i>	68,2
<i>Соединение 111</i>	190,9
<i>Соединение 112</i>	1405,0
<i>Соединение 113</i>	775,1
<i>Соединение 114</i>	504,4
<i>Соединение 115</i>	654,2

<i>Соединение 116</i>	322,5
<i>Соединение 117</i>	1143,9
<i>Соединение 118</i>	1336,6
<i>Соединение 119</i>	49,9
<i>Соединение 120</i>	2466,1
<i>Соединение 121</i>	264,1
<i>Соединение 122</i>	122,9
<i>Соединение 123</i>	625,6
<i>Соединение 124</i>	3629,6
<i>Соединение 125</i>	2711,3
<i>Соединение 126</i>	1826,3
<i>Соединение 127</i>	415,7
<i>Соединение 128</i>	309,4
<i>Соединение 129</i>	492,5
<i>Соединение 130</i>	271,3
<i>Соединение 131</i>	260,4
<i>Соединение 132</i>	196,9
<i>Соединение 133</i>	343,9
<i>Соединение 134</i>	448,9
<i>Соединение 135</i>	725,7
<i>Соединение 136</i>	602,5
<i>Соединение 137</i>	1092,3
<i>Соединение 138</i>	84,9
<i>Соединение 139</i>	123,2
<i>Соединение 140</i>	349,3
<i>Соединение 141</i>	459,3
<i>Соединение 142</i>	217,4
<i>Соединение 143</i>	188,7
<i>Соединение 144</i>	36,1

<i>Соединение 145</i>	184,0
<i>Соединение 146</i>	271,0
<i>Соединение 147</i>	33,9
<i>Соединение 148</i>	30,4
<i>Соединение 149</i>	328,7
<i>Соединение 150</i>	879,5
<i>Соединение 151</i>	3151,9
<i>Соединение 152</i>	3987,9
<i>Соединение 153</i>	932,6
<i>Соединение 154</i>	667,8
<i>Соединение 155</i>	748,4
<i>Соединение 156</i>	50,7
<i>Соединение 157</i>	74,5
<i>Соединение 158</i>	117,1
<i>Соединение 159</i>	393,6
<i>Соединение 160</i>	1454,9
<i>Соединение 161</i>	66,8
<i>Соединение 162</i>	84,7
<i>Соединение 163</i>	32,6
<i>Соединение 164</i>	245,0
<i>Соединение 165</i>	487,1
<i>Соединение 166</i>	238,5
<i>Соединение 167</i>	99,4
<i>Соединение 168</i>	16,2
<i>Соединение 169</i>	190,6
<i>Соединение 170</i>	31,8
<i>Соединение 171</i>	140,5
<i>Соединение 172</i>	236,1
<i>Соединение 173</i>	181,0

<i>Соединение 174</i>	106,6
<i>Соединение 175</i>	35,4
<i>Соединение 176</i>	253,3
<i>Соединение 177</i>	48,3
<i>Соединение 178</i>	140,1
<i>Соединение 179</i>	46,5
<i>Соединение 180</i>	122,7
<i>Соединение 181</i>	428,4
<i>Соединение 182</i>	2046,8
<i>Соединение 183</i>	1059,1
<i>Соединение 184</i>	81,8
<i>Соединение 185</i>	1704,2
<i>Соединение 186</i>	100,5
<i>Соединение 187</i>	1236,1
<i>Соединение 188</i>	451,9
<i>Соединение 189</i>	989,3
<i>Соединение 190</i>	359,3
<i>Соединение 191</i>	620,2
<i>Соединение 192</i>	10 000
<i>Соединение 193</i>	287,1
<i>Соединение 194</i>	832,3
<i>Соединение 195</i>	1538,5
<i>Соединение 196</i>	1029,5
<i>Соединение 197</i>	5,2
<i>Соединение 198</i>	613,1
<i>Соединение 199</i>	65,7
<i>Соединение 200</i>	94,0
<i>Соединение 201</i>	145,8
<i>Соединение 202</i>	5,0

<i>Соединение 203</i>	94,8
<i>Соединение 204</i>	132,2
<i>Соединение 205</i>	8,3
<i>Соединение 206</i>	71,8
<i>Соединение 207</i>	41,2
<i>Соединение 208</i>	21,1
<i>Соединение 209</i>	17,7
<i>Соединение 210</i>	243,2
<i>Соединение 211</i>	37,4
<i>Соединение 212</i>	56,4
<i>Соединение 213</i>	175,3
<i>Соединение 214</i>	356,8
<i>Соединение 215</i>	1995,6
<i>Соединение 216</i>	22,4
<i>Соединение 217</i>	58,1
<i>Соединение 218</i>	24,0
<i>Соединение 219</i>	37,7
<i>Соединение 220</i>	157,5
<i>Соединение 221</i>	374,3
<i>Соединение 222</i>	41,7
<i>Соединение 223</i>	118,5
<i>Соединение 224</i>	40,2
<i>Соединение 225</i>	16,3
<i>Соединение 226</i>	183,8
<i>Соединение 227</i>	205,5
<i>Соединение 228</i>	403,3
<i>Соединение 229</i>	863,9
<i>Соединение 230</i>	26,7
<i>Соединение 231</i>	411,7

<i>Соединение 232</i>	1106,2
<i>Соединение 233</i>	190,1
<i>Соединение 234</i>	136,4
<i>Соединение 235</i>	26,5
<i>Соединение 236</i>	1657,6
<i>Соединение 237</i>	19,3
<i>Соединение 238</i>	52,5
<i>Соединение 239</i>	62,3
<i>Соединение 240</i>	Н/П
<i>Соединение 241</i>	110,7
<i>Соединение 242</i>	63,3
<i>Соединение 243</i>	71,9
<i>Соединение 244</i>	130,8
<i>Соединение 245</i>	11,7
<i>Соединение 246</i>	103,4
<i>Соединение 247</i>	13,0
<i>Соединение 248</i>	29,8
<i>Соединение 249</i>	536,9
<i>Соединение 250</i>	276,2
<i>Соединение 251</i>	38,5
<i>Соединение 252</i>	73,5
<i>Соединение 253</i>	550,7
<i>Соединение 254</i>	18,1
<i>Соединение 255</i>	346,3
<i>Соединение 256</i>	209,4
<i>Соединение 257</i>	442,7
<i>Соединение 258</i>	19,3
<i>Соединение 259</i>	101,0
<i>Соединение 260</i>	160,7

<i>Соединение 261</i>	11,9
<i>Соединение 262</i>	23,7
<i>Соединение 263</i>	691,3
<i>Соединение 264</i>	202,6
<i>Соединение 265</i>	19,5
<i>Соединение 266</i>	748,6
<i>Соединение 267</i>	588,2
<i>Соединение 268</i>	7,3
<i>Соединение 269</i>	126,9
<i>Соединение 270</i>	167,7
<i>Соединение 271</i>	228,6
<i>Соединение 272</i>	162,2
<i>Соединение 273</i>	248,2
<i>Соединение 274</i>	403,2
<i>Соединение 275</i>	241,0
<i>Соединение 276</i>	139,9
<i>Соединение 277</i>	954,8
<i>Соединение 278</i>	809,5
<i>Соединение 279</i>	97,4
<i>Соединение 280</i>	98,7
<i>Соединение 281</i>	86,6
<i>Соединение 282</i>	1186,8
<i>Соединение 283</i>	82,4
<i>Соединение 284</i>	907,9
<i>Соединение 285</i>	71,8
<i>Соединение 286</i>	104,3
<i>Соединение 287</i>	1426,5
<i>Соединение 288</i>	33,5
<i>Соединение 289</i>	21,5

<i>Соединение 290</i>	10,9
<i>Соединение 291</i>	157,2
<i>Соединение 292</i>	143,1
<i>Соединение 293</i>	27,3
<i>Соединение 294</i>	238,3
<i>Соединение 295</i>	391,0
<i>Соединение 296</i>	46,9
<i>Соединение 297</i>	354,1
<i>Соединение 298</i>	1254,5
<i>Соединение 299</i>	4991,0
<i>Соединение 300</i>	960,8
<i>Соединение 301</i>	66,9
<i>Соединение 302</i>	669,3
<i>Соединение 303</i>	565,4
<i>Соединение 304</i>	46,4
<i>Соединение 305</i>	1004,0
<i>Соединение 306</i>	99,7
<i>Соединение 307</i>	Н/П
<i>Соединение 308</i>	336,5
<i>Соединение 309</i>	132,8
<i>Соединение 310</i>	453,9
<i>Соединение 311</i>	1533,2
<i>Соединение 312</i>	1528,3
<i>Соединение 313</i>	51,8
<i>Соединение 314</i>	2,9
<i>Соединение 315</i>	12,7
<i>Соединение 316</i>	41,6
<i>Соединение 317</i>	90,5
<i>Соединение 318</i>	9,5

<i>Соединение 319</i>	1496,6
<i>Соединение 320</i>	130,9
<i>Соединение 321</i>	309,1
<i>Соединение 322</i>	169,5
<i>Соединение 323</i>	177,5
<i>Соединение 324</i>	53,7
<i>Соединение 325</i>	185,1
<i>Соединение 326</i>	304,9
<i>Соединение 327</i>	255,2
<i>Соединение 328</i>	1132,7
<i>Соединение 329</i>	749,2
<i>Соединение 330</i>	599,6
<i>Соединение 331</i>	22,8
<i>Соединение 332</i>	354,1
<i>Соединение 333</i>	219,3
<i>Соединение 334</i>	3418,0
<i>Соединение 335</i>	778,4
<i>Соединение 336</i>	257,5
<i>Соединение 337</i>	163,2
<i>Соединение 338</i>	132,0

*

*

*

[0401] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение, понятное любому рядовому специалисту в области, к которой относится настоящее описание.

[0402] Таким образом, следует понимать, что хотя настоящее описание конкретно представлено с помощью предпочтительных вариантов осуществления и необязательных признаков, модификации, улучшения и изменения описаний, изложенных в настоящем документе, могут использоваться специалистами в данной области, и что такие модификации, улучшения и изменения рассматриваются как входящие в объем настоящего описания. Материалы, способы и примеры, представленные в настоящем документе, характеризуют варианты осуществления, являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема изобретения.

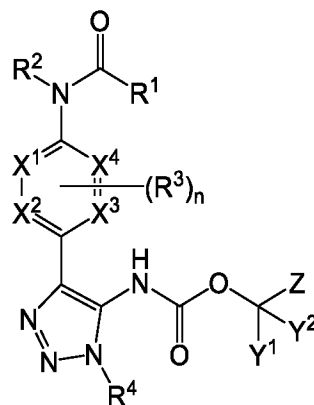
[0403] Изобретение было описано в настоящем документе в широком и общем смысле. В описание также входит каждая из более узких видовых и подроковых групп, соответствующих общему описанию. К ним относится общее описание изобретения с условием или отрицательным ограничением, удаляющим любой объект изобретения из рода, независимо от того, описан ли конкретно вырезанный материал в настоящем документе.

[0404] Кроме того, если признаки или аспекты описания представлены в терминах групп Маркуша, специалистам в данной области будет очевидно, что таким образом описание также представлено в терминах любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

[0405] Несмотря на то что изобретение описано вместе с вышеуказанными вариантами осуществления, следует понимать, что представленное выше описание и примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации, входящие в объем изобретения, будут очевидны специалистам в области, к которой относится изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

в котором:

R¹ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 3-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен 1-4 R^{1A}, которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, -N(R^{1B1})(R^{1B2}), -O-R^{1B1}, -S-R^{1B1}, -C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2}), -NR^{1B1}C(O)R^{1B2}, -NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3}), -S(O)₀₋₂R^{1B1}, -S(O)₂N(R^{1B1})(R^{1B2}) и -NR^{1B1}S(O)₂R^{1B2}, причем каждый R^{1B1}, R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1-4 R^{1C}, которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C₁₋₄ алкил, галоген, циано, -O-R^{1D1} или -N(R^{1D1})(R^{1D2}), причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил и

причем каждый R^{1B1}, R^{1B2} и R^{1B3} алкил и каждый R^{1B1}, R^{1B2} и R^{1B3} циклоалкил необязательно замещены 1-3 галогенами; или

R¹ представляет собой -O-R^{1D1} или -N(R^{1D1})(R^{1D2}), причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил, при этом каждый C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен 1-4 R^{1E}, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1E} независимо выбран из галогена, циано, гидроксид, оксо, C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила,

имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-\text{O}-\text{R}^{1\text{F}1}$, $-\text{N}(\text{R}^{1\text{F}1})(\text{R}^{1\text{F}2})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1\text{F}1})(\text{R}^{1\text{F}2})$, $-\text{NR}^{1\text{F}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{F}2}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{1\text{F}1}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1\text{F}1})(\text{R}^{1\text{F}2})$ и $-\text{NR}^{1\text{F}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1\text{F}2}$, причем каждый $\text{R}^{1\text{F}1}$ и $\text{R}^{1\text{F}2}$ независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, при этом каждый $\text{R}^{1\text{E}}$ алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–3 $\text{R}^{1\text{G}}$, которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый $\text{R}^{1\text{G}}$ независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, гидроксигруппа, галоген или циано;

R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{3-10} циклоалкила; или

R^2 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{1-6} алкила;

каждый R^3 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-\text{O}-\text{R}^{2\text{A}1}$ и $-\text{N}(\text{R}^{2\text{A}1})(\text{R}^{2\text{A}2})$, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом каждый $\text{R}^{2\text{A}1}$ и $\text{R}^{2\text{A}2}$ независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами, которые могут быть одинаковыми или разными;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4\text{A}1})(\text{R}^{4\text{A}2})$ и $-\text{N}(\text{R}^{4\text{A}1})(\text{R}^{4\text{A}2})$, причем каждый $\text{R}^{4\text{A}1}$ и $\text{R}^{4\text{A}2}$ независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил; или

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 3–6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из CH и N ;

каждый Y^1 и Y^2 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из дейтерия, галогена, циано, C_{2-3} алкинила, C_{1-4} алкокси и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_{1-4}\text{H}_{3-9})$; и

Z представляет собой C_{1-8} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, при этом C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена; или

Y^1 и Z вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо

выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из циано, C_{1–4} алкила, C_{1–4} алкокси, C_{6–10} арила и галогена, при этом C_{1–4} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1–4} алкокси и галогена, и при этом C_{6–10} арил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1–4} алкила, C_{1–4} алкокси и галогена, а Y² представляет собой водород или дейтерий.

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

R¹ представляет собой водород, C_{1–6} алкил, C_{2–6} алкенил, C_{2–6} алкинил, C_{3–10} циклоалкил, 3–10-членный гетероциклил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1–4 R^{1A}, которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1–4} алкила, C_{3–10} циклоалкила, 3–10-членного гетероциклила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, –N(R^{1B1})(R^{1B2}), –O–R^{1B1}, –S–R^{1B1}, –C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2}), –NR^{1B1}C(O)R^{1B2}, –NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3}), –S(O)_{0–2}R^{1B1}, –S(O)₂N(R^{1B1})(R^{1B2}) и –NR^{1B1}S(O)₂R^{1B2}, причем каждый R^{1B1}, R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород или C_{1–6} алкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C}, которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1–4} алкил, галоген, циано, –O–R^{1D1} или –N(R^{1D1})(R^{1D2}), причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1–6} алкил; или

R¹ представляет собой –O–R^{1D1} или –N(R^{1D1})(R^{1D2}), причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород, C_{1–6} алкил или C_{3–6} циклоалкил, при этом каждый C_{1–6} алкил или C_{3–6} циклоалкил необязательно замещен 1–4 R^{1E}, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1E} независимо выбран из галогена, циано, гидроксид, оксо, C_{1–4} алкила, C_{3–10} циклоалкила, 3–10-членного гетероциклила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, –O–R^{1F1}, –N(R^{1F1})(R^{1F2}), –C(O)N(R^{1F1})(R^{1F2}), –NR^{1F1}C(O)R^{1F2}, –S(O)_{0–2}R^{1F1}, –S(O)₂N(R^{1F1})(R^{1F2}) и –NR^{1F1}S(O)₂R^{1F2}, причем каждый R^{1F1} и R^{1F2} независимо представляет собой водород или C_{1–6} алкил, при этом каждый R^{1E} алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–3 R^{1G}, которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1G} независимо представляет собой C_{1–4} алкил, C_{1–4} алкокси, гидроксид, галоген или циано;

R² представляет собой водород или C_{1–6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1–4} алкокси и C_{3–10} циклоалкила; или

R^2 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{1-6} алкила;

каждый R^3 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-R^{2A1}$ и $-N(R^{2A1})(R^{2A2})$, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом каждый R^{2A1} и R^{2A2} независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами, которые могут быть одинаковыми или разными;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси, $-C(O)N(R)^{4A1}$ и $-N(R)^{4A1}(R)^{4A2}$, причем каждый R^{4A1} и R^{4A2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил; или

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 3–6-членный гетероцикл, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

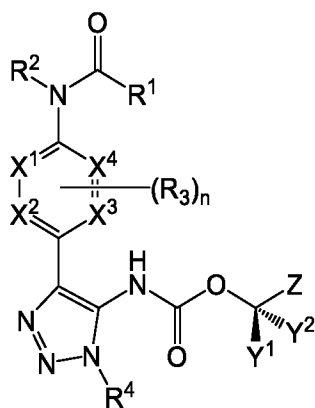
каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо выбран из CN и N ;

каждый Y^1 и Y^2 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из дейтерия, галогена, циано, C_{2-3} алкинила, C_{1-4} алкокси и $-C(O)NH-(C_{1-4}H_{3-9})$; и

Z представляет собой C_{1-8} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, при этом C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена; или

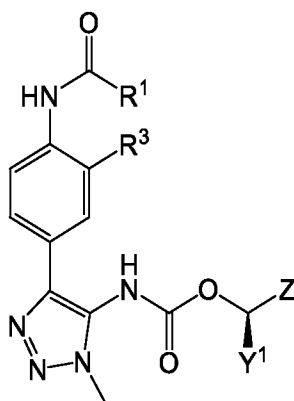
Y^1 и Z вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5–12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{6-10} арила и галогена, при этом C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом C_{6-10} арил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и галогена, а Y^2 представляет собой водород или дейтерий.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, причем соединение представляет собой соединение формулы (Ia):



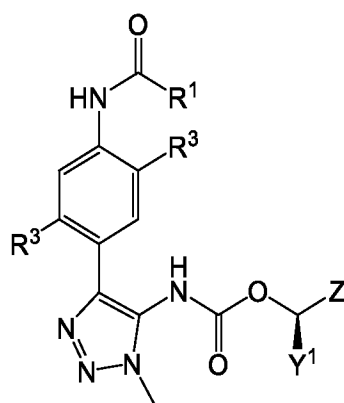
(Ia)

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, в котором R² представляет собой водород.
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–4, в котором R⁴ представляет собой C_{1–3} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из –CN и –F.
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–5, в котором R⁴ представляет собой –CH₃.
7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–6, в котором Y² представляет собой водород.
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIa):



(IIa)

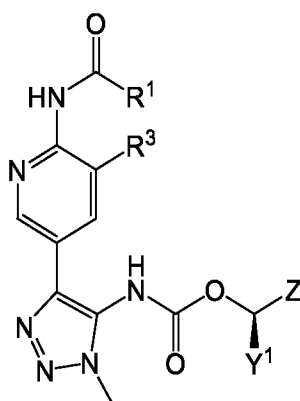
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIb):



(IIb)

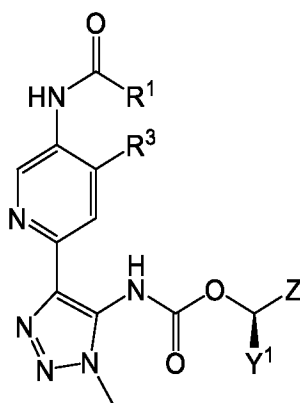
причем все R^3 могут быть одинаковыми или разными.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIc):



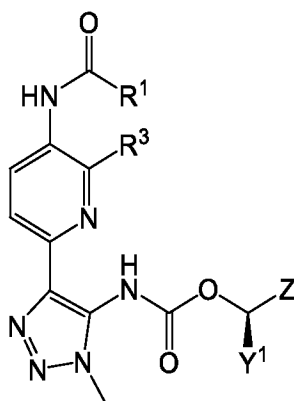
(IIc)

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIId):



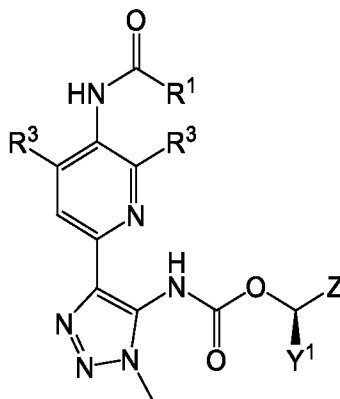
(IIId)

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIe):



(IIe)

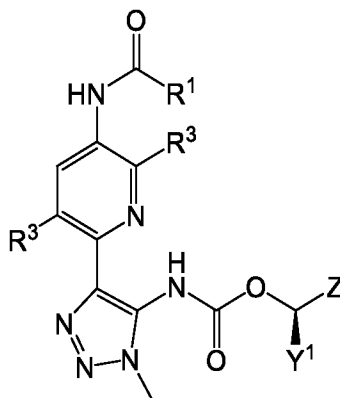
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIf):



(IIf)

причем все R³ могут быть одинаковыми или разными.

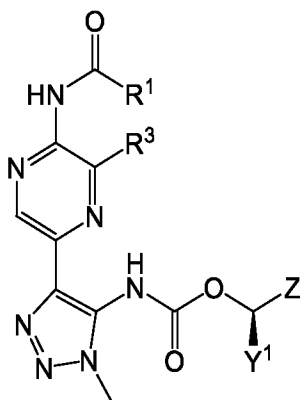
14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIg):



(IIg)

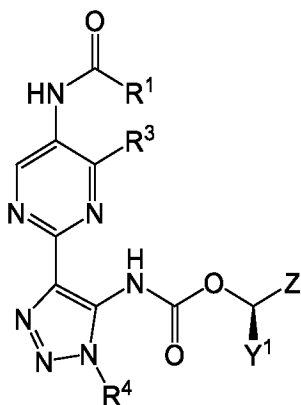
причем все R^3 могут быть одинаковыми или разными.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIIh):



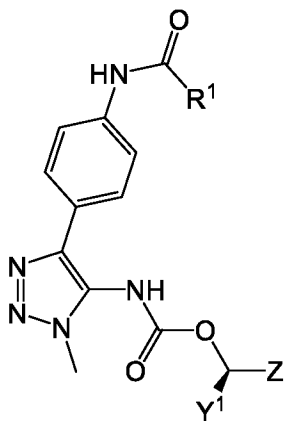
(IIIh)

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIIi):



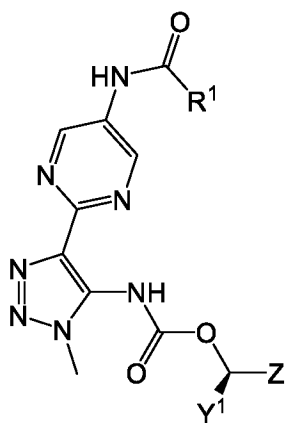
(IIIi)

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIj):



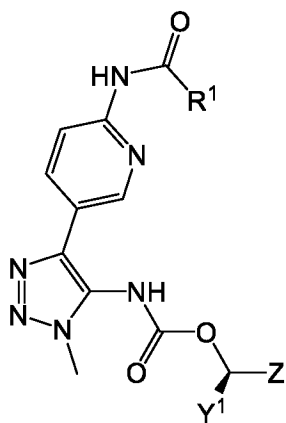
(IIj)

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIk):



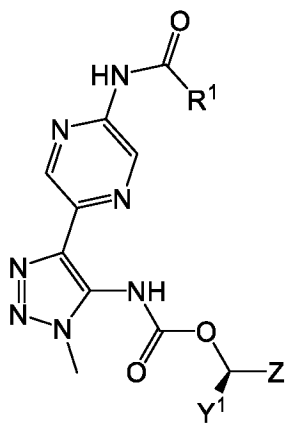
(IIk)

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (III):



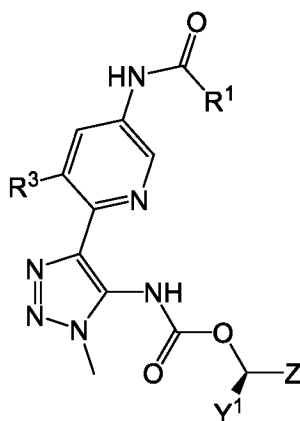
(III)

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IIm):



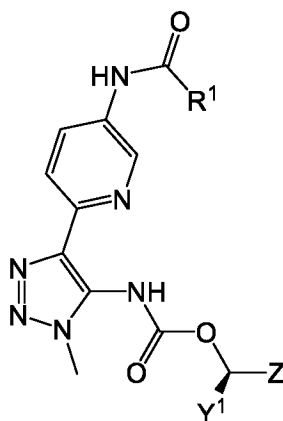
(IIm)

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (II_n):



(II_n)

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, причем соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (II_o):



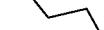
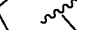
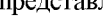
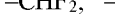
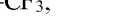
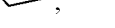
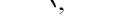
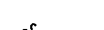
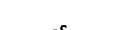
(II_o)

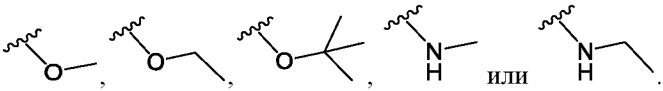
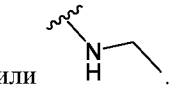
23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22, в котором R¹ представляет собой водород.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22, в котором R¹ представляет собой C_{1–6} алкил, C_{2–6} алкенил или C_{2–6} алкинил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A}, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, нитро, оксо, C_{1–4} алкила, C_{3–10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, –N(R^{1B1})(R^{1B2}), –O–R^{1B1}, –S–R^{1B1}, –C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2}), –NR^{1B1}C(O)R^{1B2}, –NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3}), –S(O)_{0–2}R^{1B1}, –S(O)₂N(R^{1B1})(R^{1B2}) и –NR^{1B1}S(O)₂R^{1B2}, при этом каждый R^{1B1}, R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C_{1–6} алкил или C_{3–6} циклоалкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C}, которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый

при этом каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} алкил и каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} циклоалкил необязательно замещены 1–3 галогенами.

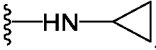
- представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22, в котором R^1 представляет собой $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом каждый C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–4 R^{1E} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1E} независимо выбран из галогена, циано, гидроксигруппы, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-O-R^{1F1}$, $-N(R^{1F1})(R^{1F2})$, $-C(O)N(R^{1F1})(R^{1F2})$, $-NR^{1F1}C(O)R^{1F2}$, $-S(O)_{0-2}R^{1F1}$, $-S(O)_2N(R^{1F1})(R^{1F2})$ и $-NR^{1F1}S(O)_2R^{1F2}$, при этом каждый R^{1F1} и R^{1F2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, причем каждый R^{1E} алкил, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1–3 R^{1G} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1G} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, гидроксигруппа, галоген или циано.
30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 29, в котором R^1 представляет собой $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом каждый C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1–3 R^{1E} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1E} независимо выбран из галогена и $-C(O)N(R^{1F1})(R^{1F1})$, при этом каждый R^{1F1} и R^{1F1} независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил.
31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 29–30, в котором R^1 представляет собой $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой $-H$, $-CH_3$, $-C_2H_5$ или $-C(CH_3)_3$.
32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 29–31, в котором R^1 представляет собой  или  или .
33. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22, в котором R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, нитро, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-$

$N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил и

причем каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил и каждый R^{1B1} и R^{1B2} циклоалкил необязательно замещены 1–3 галогенами.

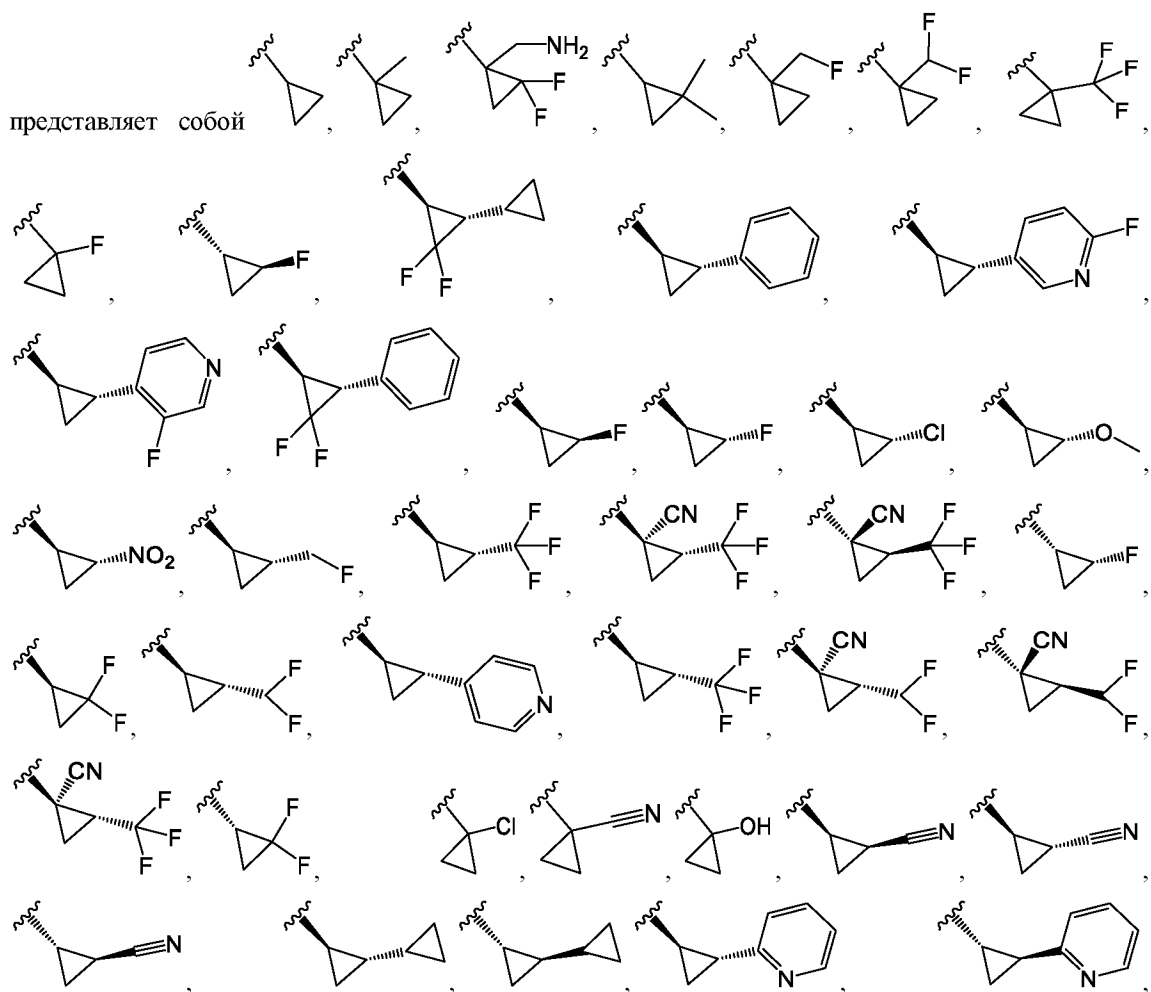
34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 33, в котором R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота и кислорода, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, причем каждый R^{1B1} и R^{1B2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил.
35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 33 или 34, в котором R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, нитро, C_{1-4} алкила, 3–6-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5- или 6-членного гетероарила, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-OR^{1B1}$ и $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, и при этом каждый R^{1A} C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 галогенами и каждый гетероарил в R^{1A} необязательно замещен 1–3 C_{1-4} алкилами, при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил и каждый R^{1B1} и R^{1B2} циклоалкил необязательно замещен 1–3 галогенами.
36. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 33–35, в котором R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, 3–6-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5- или 6-членного гетероарила, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из азота или кислорода, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-OR^{1B1}$ и $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил, и при этом каждый R^{1A} C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 галогенами и каждый гетероарил в R^{1A} необязательно замещен 1–3 C_{1-4} алкилами.
37. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 33–36, в котором R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH-CH_2-CF_3$,

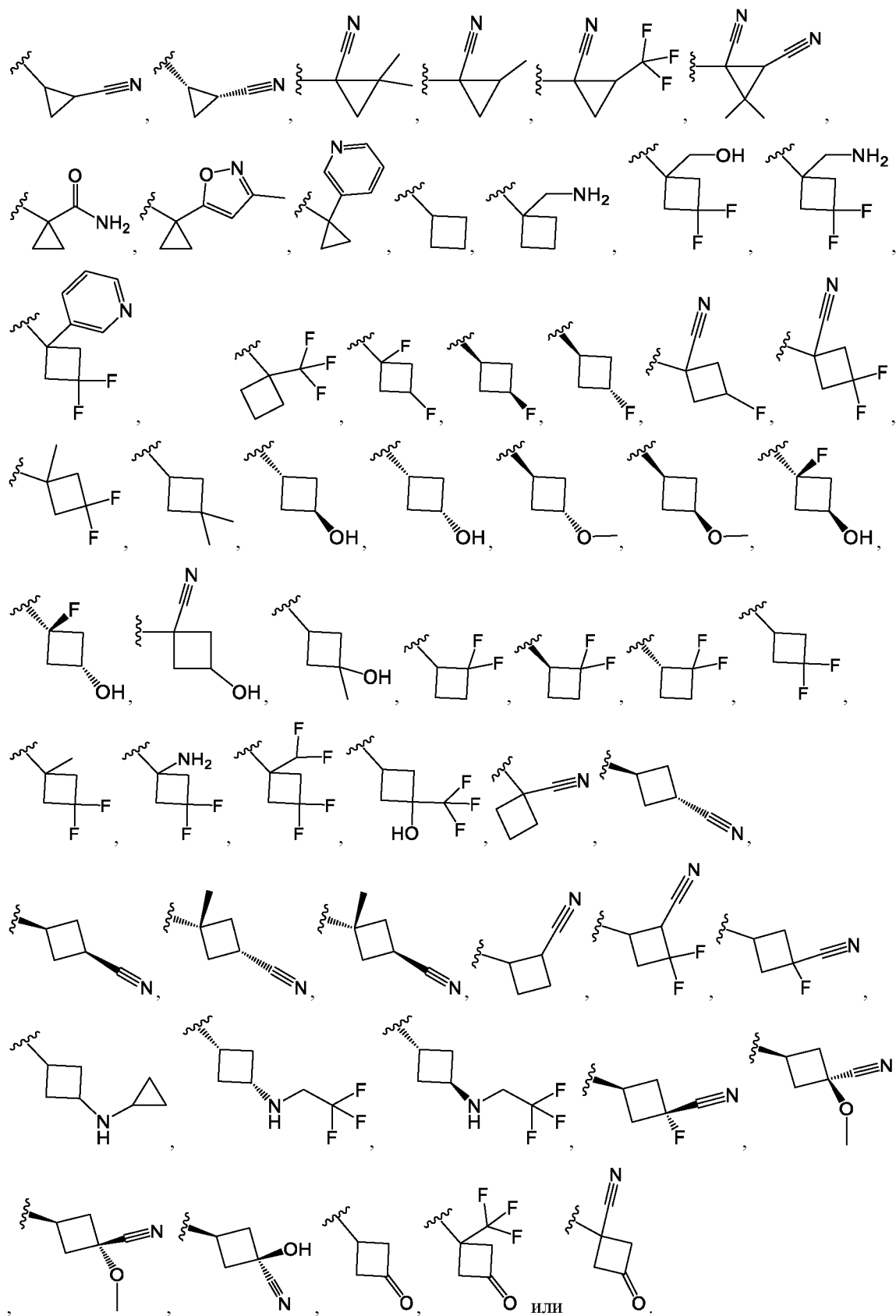
, $-\text{NO}_2$, циклопропила, изоксазила, фенила, пиридила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, при этом каждый изоксазил или пиридил необязательно замещен 1–2–F или $-\text{CH}_3$.

38. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 33–37, в котором R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, циклопропила, изоксазила, фенила, пиридила и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, при этом каждый изоксазил или пиридил необязательно замещен 1–2–F или $-\text{CH}_3$.

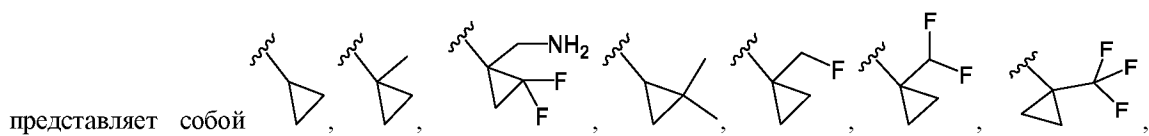
39. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 33–37, в котором R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, изоксазил, пиридил и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, при этом каждый изоксазил или пиридил необязательно замещен 1–2– CH_3 .

40. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 33–39, в котором R^1

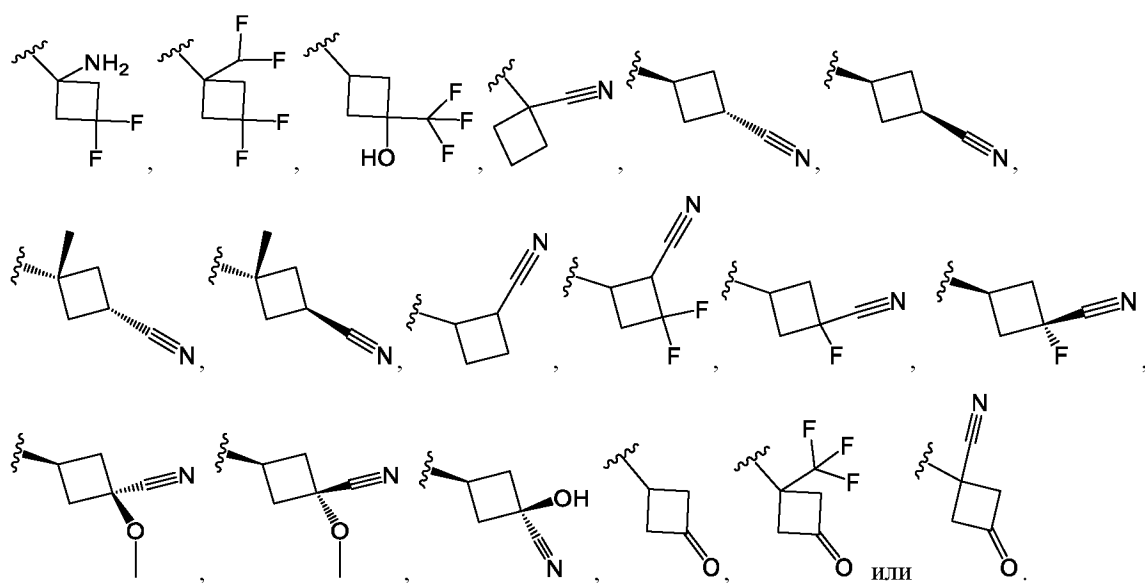




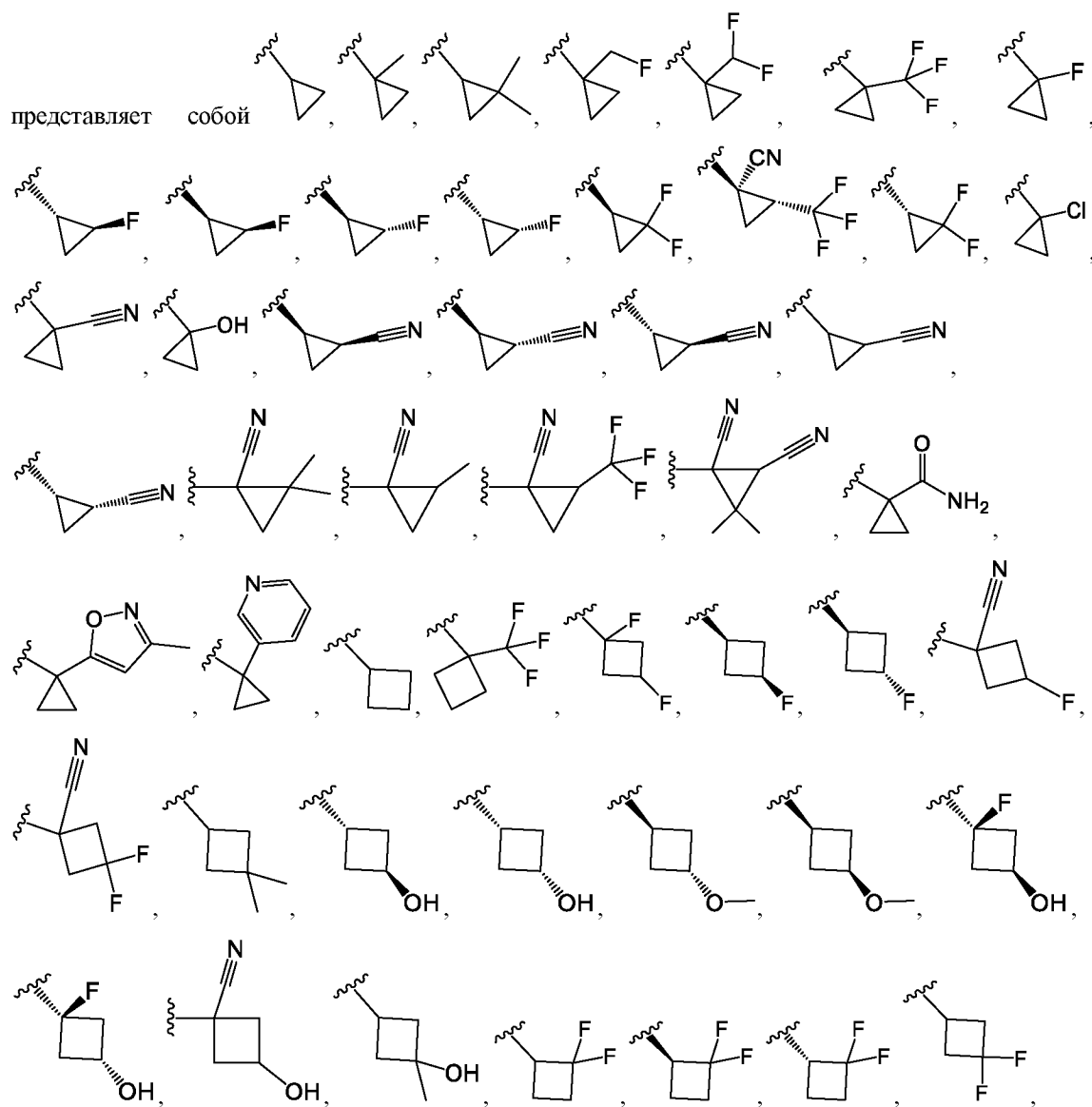
41. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 33–40, в котором R^1

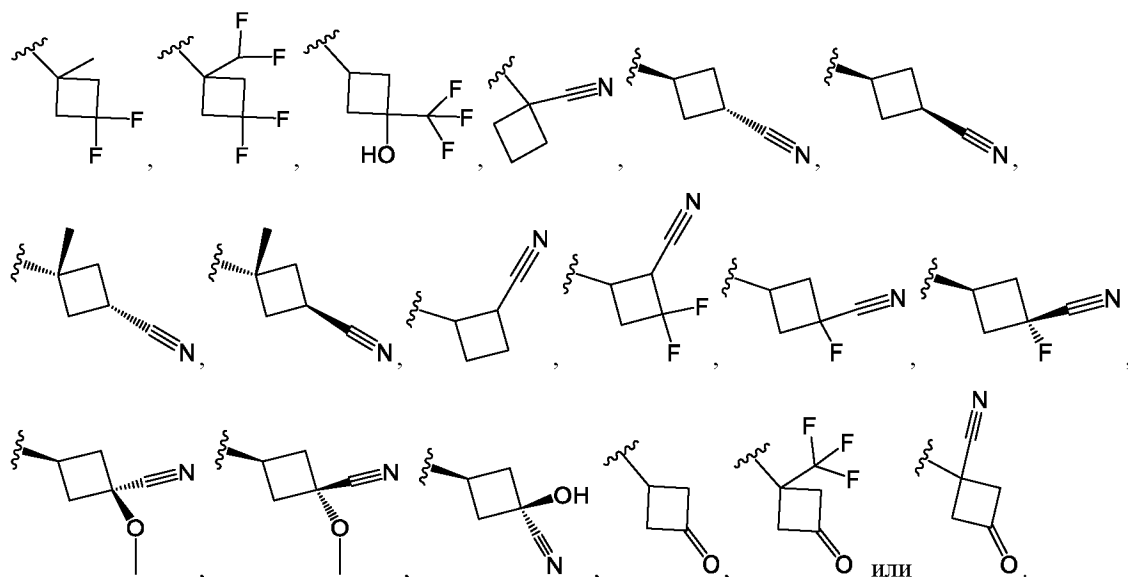




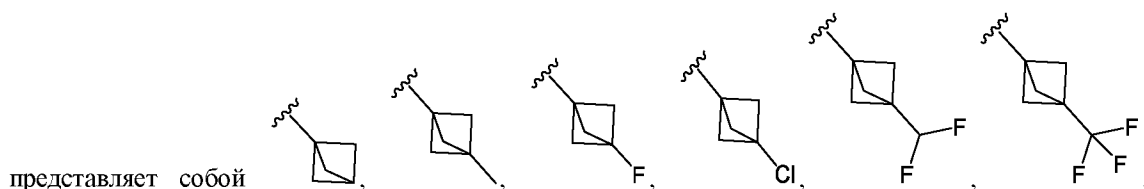


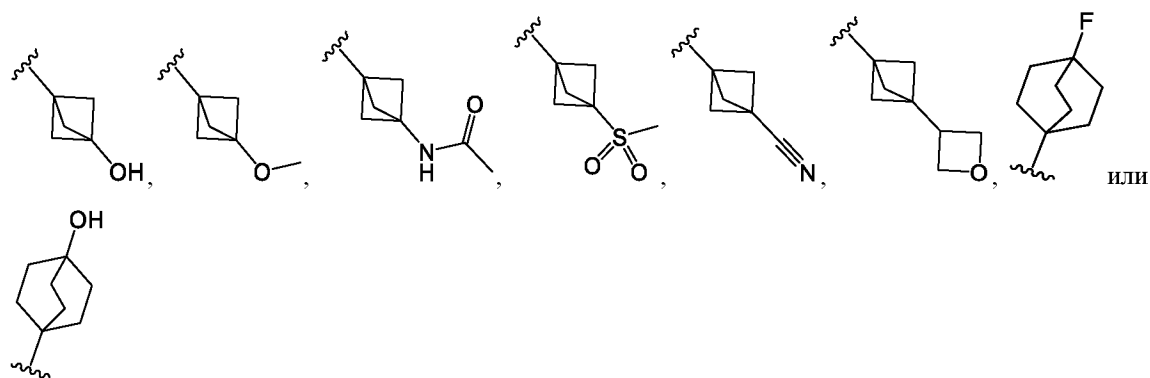
42. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 33–36, в котором R^1



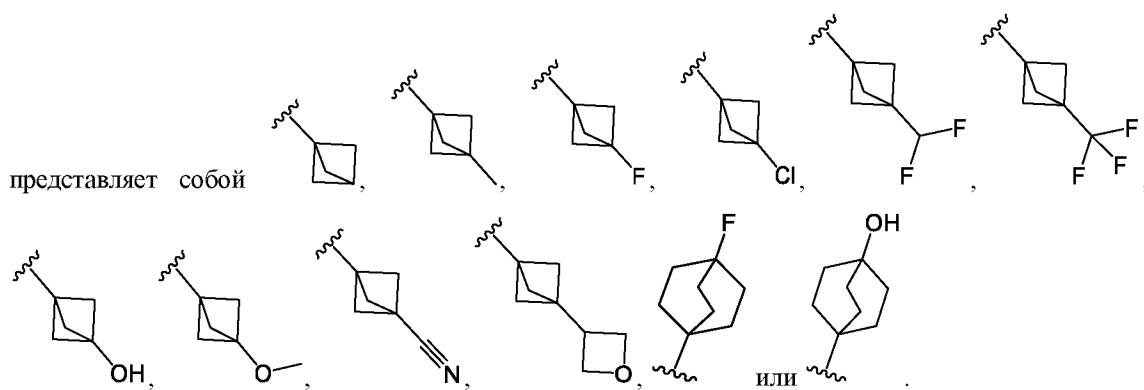


43. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 33–36, в котором C_{3-10} циклоалкил представляет собой C_{5-10} бициклический циклоалкил.
44. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 43, в котором C_{5-10} бициклический циклоалкил представляет собой C_{5-8} мостиковый бициклический циклоалкил.
45. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 44, в котором C_{5-8} мостиковый бициклический циклоалкил представляет собой бициклопентанил или бициклооктанил, каждый необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-CH_3$, $-NH-CO-CH_3$, $-SO_2-CH_3$ и оксетанила.
46. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 44 или 45, в котором C_{5-8} мостиковый бициклический циклоалкил представляет собой бициклопентанил или бициклооктанил, каждый необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-CH_3$ и оксетанила.
47. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 44–46, в котором R^1





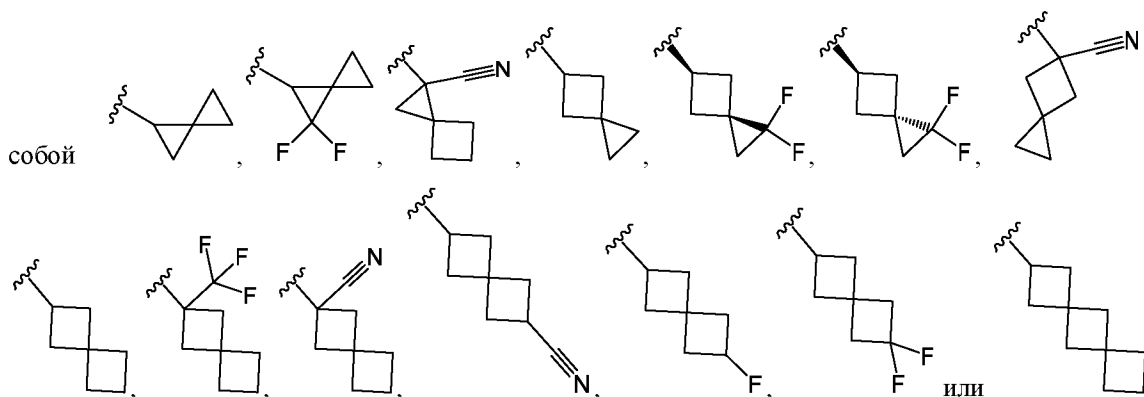
48. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 44–47, в котором R^1



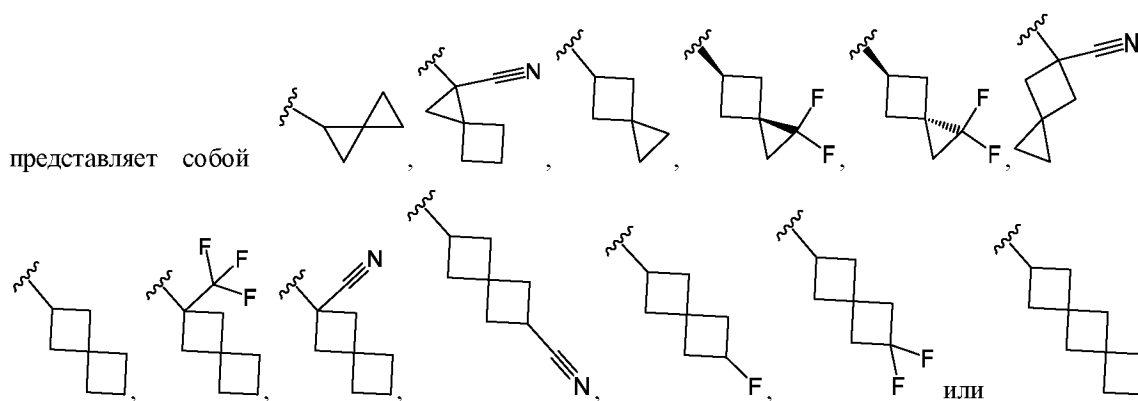
49. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 43, в котором C_{5-10} бициклический циклоалкил представляет собой C_{5-10} спиробициклический циклоалкил.

50. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 49, в котором C_{5-10} спиробициклический циклоалкил представляет собой спиропентанил, спирогексанил, спирогептанил или спиродеканил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CN$ и $-O-CH_3$.

51. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 49 или 50, в котором R^1 представляет



52. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 49–50, в котором R^1



53. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22, в котором R^1 представляет собой 3–10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, нитро, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или $-C_{3-6}$ циклоалкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил,

при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил и каждый R^{1B1} и R^{1B2} циклоалкил необязательно замещен 1–3 галогенами.

54. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22, в котором R^1 представляет собой 3–10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, при этом каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый

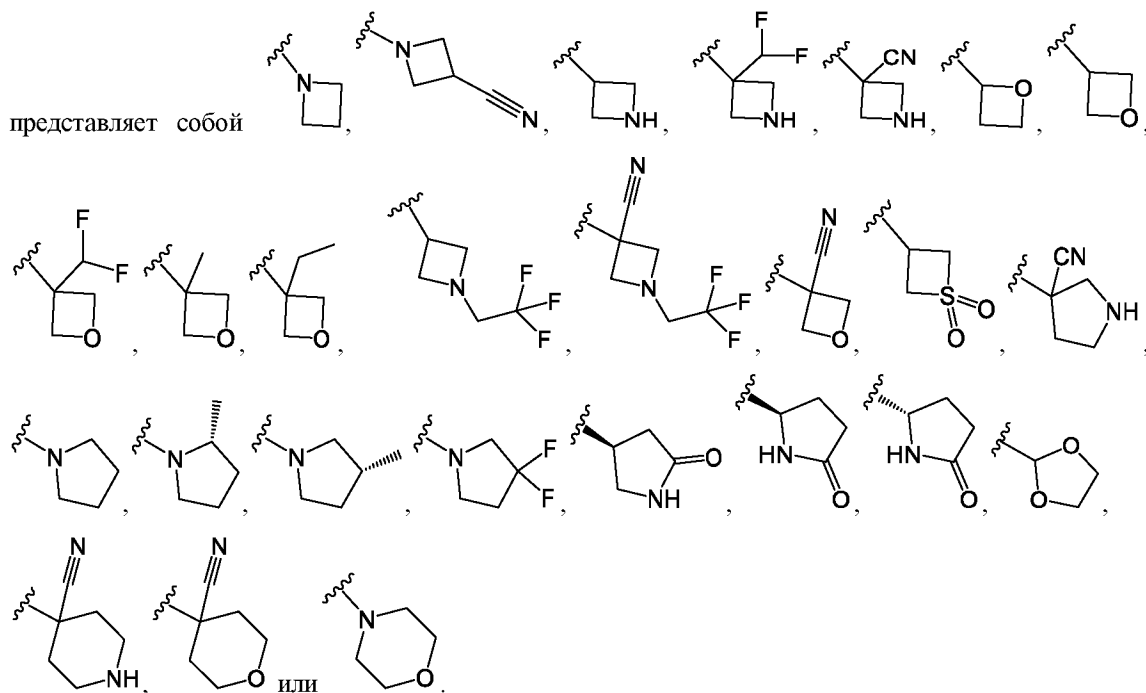
R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

55. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 53–54, в котором R^1 представляет собой 3–8-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, оксо или C_{1-4} алкила, при этом каждый R^{1A} C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкокси, галоген или циано.

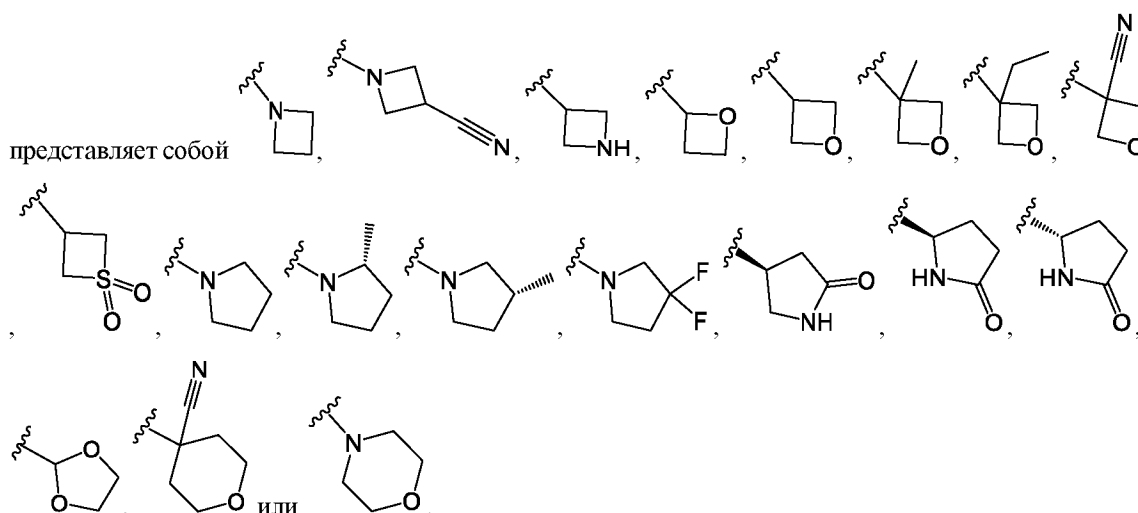
56. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 53–55, в котором R^1 представляет собой азетидинил, оксетил, тиепан, пирролидинил, диоксолан, тетрагидропиранил, пиперидинил или морфолинил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2-CF_3$ и $-O-CH_3$.

57. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 53–56, в котором R^1 представляет собой азетидинил, оксетил, тиепан, пирролидинил, диоксолан, тетрагидропиранил или морфолинил, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ и $-O-CH_3$.

58. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 53–57, в котором R^1



59. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 53–58, в котором R¹

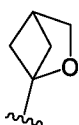


60. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 53–55, причем 3–10-членный гетероцикл образует бициклический гетероцикл.

61. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 60, причем бициклический гетероцикл представляет собой мостиковый бициклический гетероцикл.

62. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 61, причем мостиковый бициклический гетероцикл представляет собой оксабициклогексан, необязательно замещенный 1–4 R^{1A}, которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1A} независимо выбран из –F, –Cl, –OH, –CN, –CH₃, –CH₂F, –CHF₂, –CF₃ и –O–CH₃.

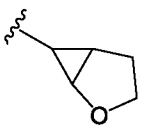
63. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 52, в котором R¹ представляет собой



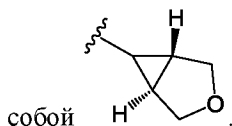
64. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 60, причем бициклический гетероцикл представляет собой конденсированный бициклический гетероцикл.

65. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 64, причем конденсированный бициклический гетероцикл представляет собой оксабициклогексан, необязательно замещенный 1–4 R^{1A}, которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый R^{1A} независимо выбран из –F, –Cl, –OH, –CN, –CH₃, –CH₂F, –CHF₂, –CF₃ и –O–CH₃.

66. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 65, в котором R¹ представляет собой



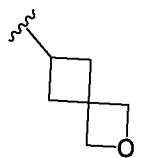
67. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 65 или 66, в котором R^1 представляет



68. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 60, причем 3–10-членный гетероцикл представляет собой спиробикалический гетероцикл.

69. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 68, причем спиробикалический гетероцикл представляет собой окспирогептан, необязательно замещенный 1–4 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ и $-O-CH_3$.

70. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 69, в котором R^1 представляет собой



71. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22, в котором R^1 представляет собой 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, нитро, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, при этом каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или $-C_{3-6}$ циклоалкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил,

причем каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил и каждый R^{1B1} и R^{1B2} циклоалкил необязательно замещены 1–3 галогенами.

72. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22, в котором R^1 представляет собой 6–10-членный арил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-$

$S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, при этом каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

73. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 71–72, в котором R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, C_{1-3} алкила или C_{1-4} алкокси.

74. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 71–73, в котором R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-CN$ или $-CH_3$.

75. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22, в котором R^1 представляет собой 5–10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, нитро, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, причем каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или $-C_{3-6}$ циклоалкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-O-R^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил,

при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил и каждый R^{1B1} и R^{1B2} алкил циклоалкил необязательно замещен 1–3 галогенами.

76. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22, в котором R^1 представляет собой 5–10-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6–10-членного арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-O-R^{1B1}$, $-S-R^{1B1}$, $-C(O)N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-NR^{1B1}C(O)R^{1B2}$, $-NR^{1B1}C(O)N(R^{1B2})(R^{1B3})$, $-$

$S(O)_{0-2}R^{1B1}$, $-S(O)_2N(R^{1B1})(R^{1B2})$ и $-NR^{1B1}S(O)_2R^{1B2}$, при этом каждый R^{1B1} , R^{1B2} и R^{1B3} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил,

при этом каждый R^{1A} алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген, циано, $-OR^{1D1}$ или $-N(R^{1D1})(R^{1D2})$, причем каждый R^{1D1} и R^{1D2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

77. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 75–76, в котором R^1 представляет собой имидазол, пиразол, пиридин, оксазол, изоксазол, оксадиазол, пиридинон, пиримидин, пиридазин, бензоизоксазол, пиразолопиридин, имидазопиридин или бензоимидазол, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3–10-членного гетероцикла, имеющего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота и кислорода, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-OR^{1B1}$ и $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил,

причем каждый R^{1A} алкил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген или циано.

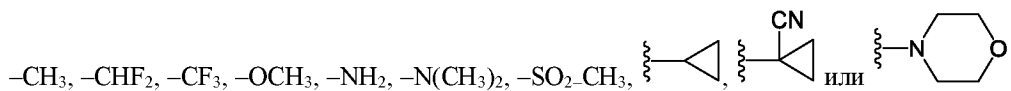
78. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 75–77, в котором R^1 представляет собой имидазол, пиразол, пиридин, оксазол, изоксазол, оксадиазол, пиридинон, пиримидин, пиридазин, бензоизоксазол, пиразолопиридин, имидазопиридин или бензоимидазол, каждый необязательно замещенный 1–4 R^{1A} , которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, циано, оксо, метила, циклопропила, морфолина, $-N(R^{1B1})(R^{1B2})$, $-OR^{1B1}$ и $-S(O)_{0-2}R^{1B1}$, при этом каждый R^{1B1} и R^{1B2} независимо представляет собой водород или метил,

причем каждый R^{1A} метил, циклопропил и морфолин необязательно замещен 1–4 R^{1C} , которые могут быть одинаковыми или разными, и при этом каждый R^{1C} независимо представляет собой метил, галоген или циано.

79. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 75–78, в котором R^1 представляет собой имидазол, пиразол, пиридин, оксазол, изоксазол, оксадиазол, пиридинон, пиримидин, пиридазин, бензоизоксазол, пиразолопиридин, имидазопиридин или бензоимидазол, каждый необязательно замещенный 1–4 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси.

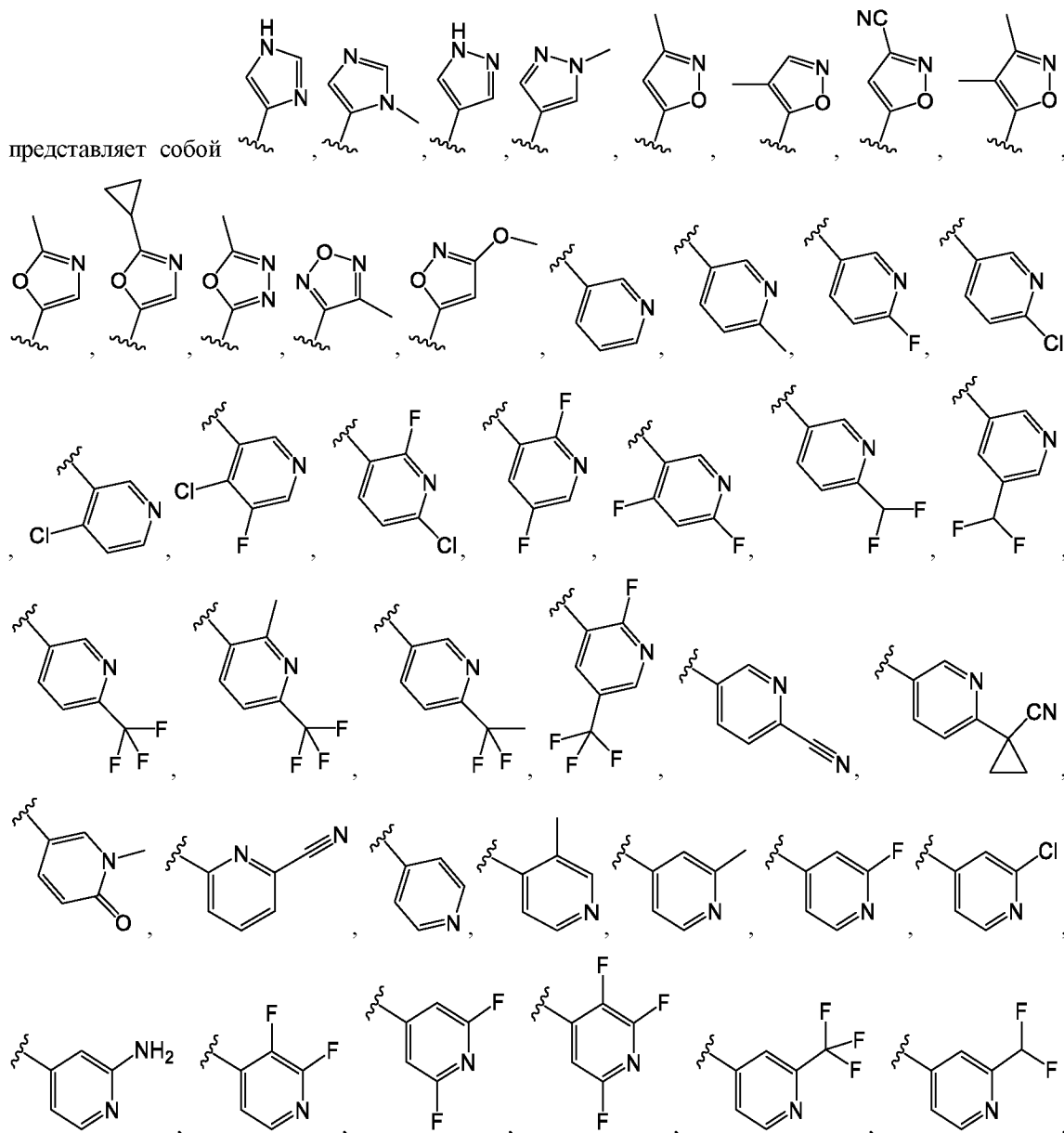
80. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 75–79, в котором R^1 представляет собой имидазол, пиразол или пиридин, каждый необязательно замещенный 1–4 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси.

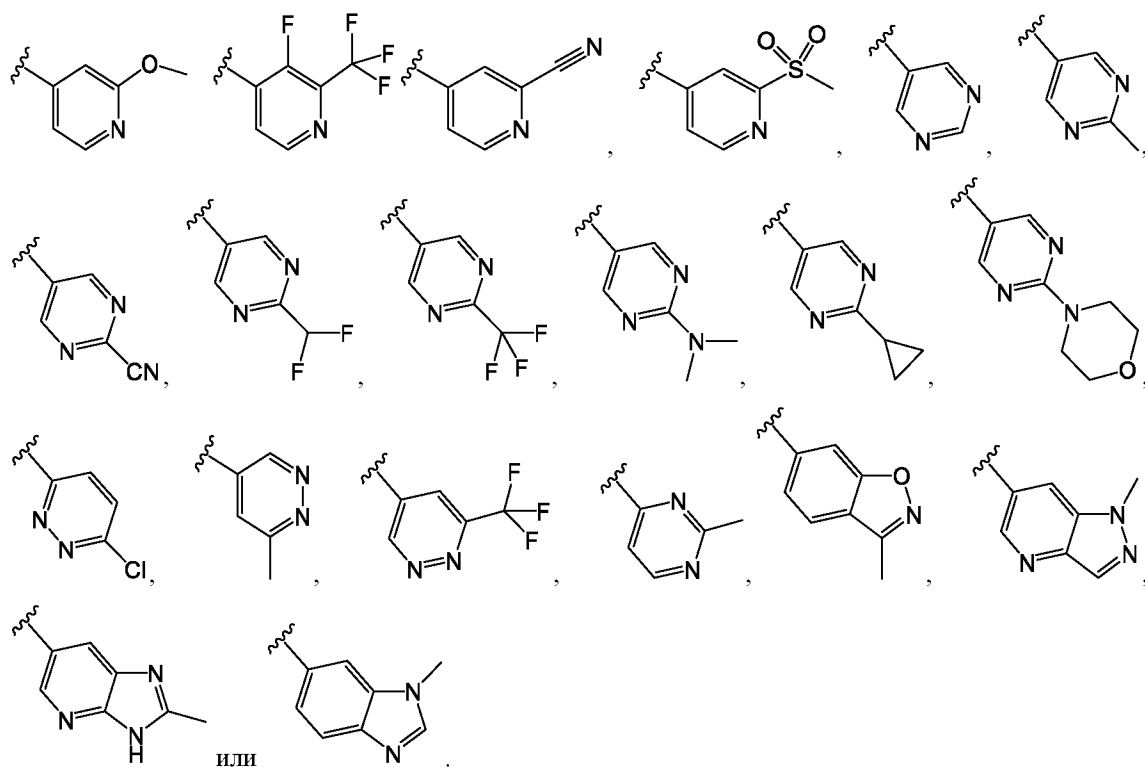
81. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 75–80, в котором R¹ представляет собой имидазолил, пиразолил, пиридилил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, пиридинонил, пиримидинил, пиридазинил, бензотриазолил, пиролопиримидинил, имидазопиримидинил или бензоимидазолил, каждый необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из –F, –Cl, –CN,



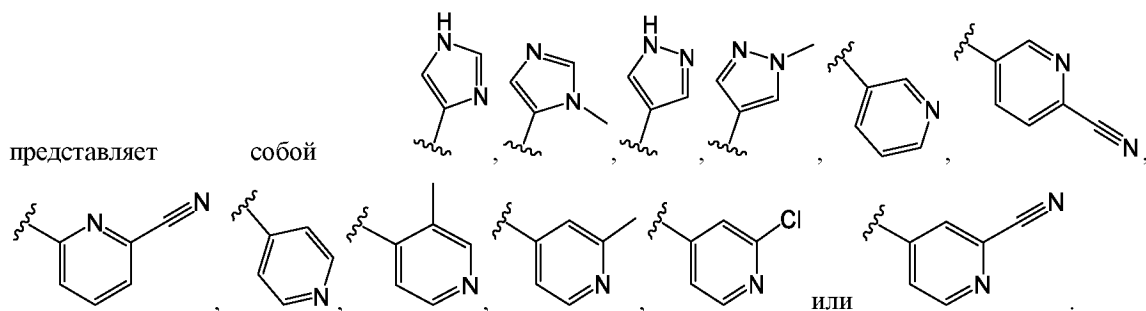
82. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 75–81, в котором R¹ представляет собой имидазолил, пиразолил или пиридилил, каждый необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из –F, –Cl, –CN или –CH₃.

83. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 75–82, в котором R¹





84. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–22 и 75–83, в котором R^1



85. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–84, в котором каждый R^3 независимо выбран из дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-O-R^{2A1}$ и $-N(R^{2A1})(R^{2A2})$, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси и галогена, и при этом каждый R^{2A1} и R^{2A2} независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1–3 галогенами, которые могут быть одинаковыми или разными.

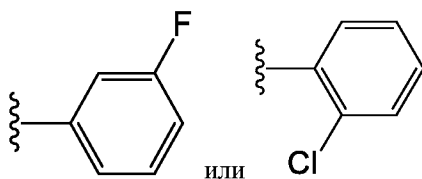
86. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–85, в котором каждый R^3 независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{1-4} алкокси и C_{3-10} циклоалкила.

87. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–86, в котором R^3 представляет собой $-CH_3$.

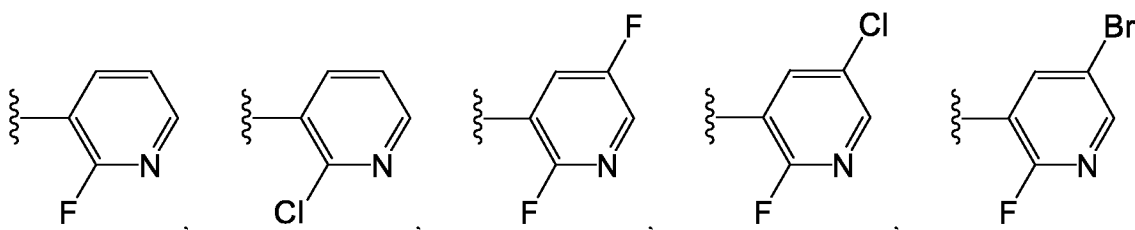
88. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–85, в котором R^3 представляет собой галоген.
89. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–85, в котором R^3 представляет собой $-F$.
90. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1–7 и 23–89, причем n равно 0, 1 или 2.
91. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 90, причем n равно 0.
92. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 90, причем n равно 1.
93. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 90, причем n равно 2.
94. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой CH , X^2 представляет собой CH , X^3 представляет собой CH , а X^4 представляет собой CH .
95. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой $C(R^3)$, X^2 представляет собой CH , X^3 представляет собой CH , а X^4 представляет собой CH .
96. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой $C(R^3)$, X^2 представляет собой CH , X^3 представляет собой $C(R^3)$, а X^4 представляет собой CH .
97. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой N , X^2 представляет собой CH , X^3 представляет собой CH , а X^4 представляет собой $C(R^3)$.
98. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой CH , X^2 представляет собой N , X^3 представляет собой CH , а X^4 представляет собой $C(R^3)$.
99. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой $C(R^3)$, X^2 представляет собой N , X^3 представляет собой CH , а X^4 представляет собой CH .
100. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой $C(R^3)$, X^2 представляет собой N , X^3 представляет собой CH , а X^4 представляет собой $C(R^3)$.

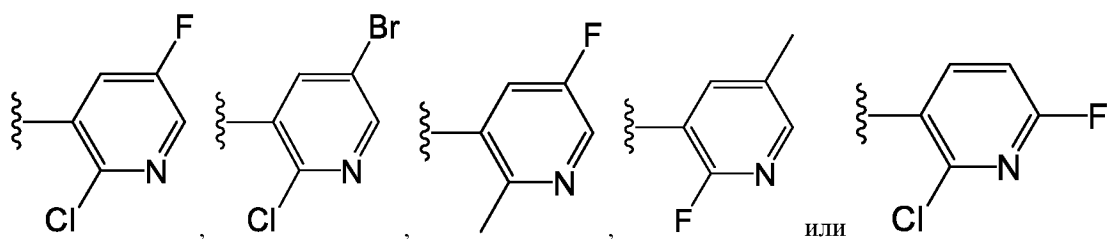
101. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой $C(R^3)$, X^2 представляет собой CH , X^3 представляет собой $C(R^3)$, а X^4 представляет собой CH .
102. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой N , X^2 представляет собой CH , X^3 представляет собой N , а X^4 представляет собой $C(R^3)$.
103. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой $C(R^3)$, X^2 представляет собой N , X^3 представляет собой N , а X^4 представляет собой CH .
104. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой CH , X^2 представляет собой N , X^3 представляет собой N , а X^4 представляет собой CH .
105. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой N , X^2 представляет собой CH , X^3 представляет собой CH , а X^4 представляет собой CH .
106. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой N , X^2 представляет собой CH , X^3 представляет собой N , а X^4 представляет собой CH .
107. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой CH , X^2 представляет собой N , X^3 представляет собой $C(R^3)$, а X^4 представляет собой CH .
108. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–7 и 23–89, в котором X^1 представляет собой CH , X^2 представляет собой N , X^3 представляет собой CH , а X^4 представляет собой CH .
109. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–6 и 23–108, в котором каждый Y^1 и Y^2 независимо представляет собой водород, дейтерий или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбранными из галогена, циано, C_{2-3} алкинила, C_{1-4} алкокси и $-C(O)NH-(C_{1-4}H_{3-9})$.
110. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 109, в котором Y_1 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена, циано и C_{1-4} алкокси, а Y_2 представляет собой водород.
111. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 110, в котором Y_1 представляет собой метил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-CN$ и $-O-CH_3$.

112. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 110 или 111, в котором Y_1 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2F$.
113. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–112, в котором Z представляет собой C_{6-12} арил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, при этом C_{1-4} алкил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из C_{1-4} алкокси и галогена.
114. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–113, в котором Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из галогена и C_{1-4} алкила.
115. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–114, в котором Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$ и $-Cl$.
116. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–115, в котором Z представляет собой

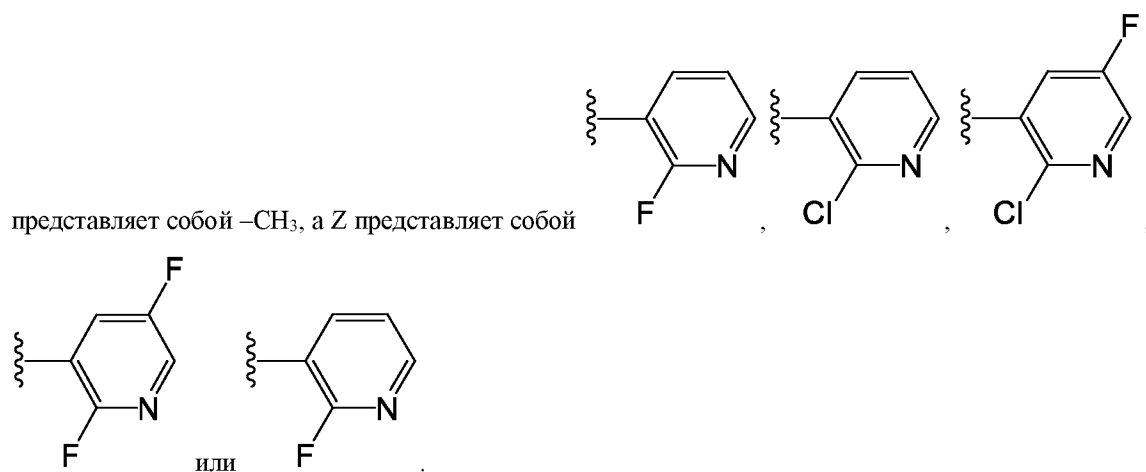


117. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–116, в котором Z представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1–3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из галогена и C_{1-4} алкила.
118. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 117, в котором Z представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-CH_3$.
119. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 116 или 117, в котором Z представляет собой

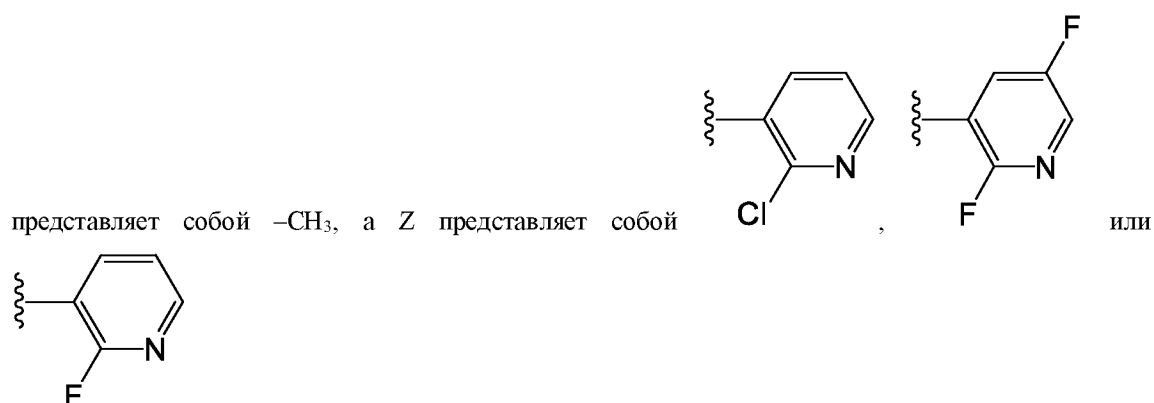




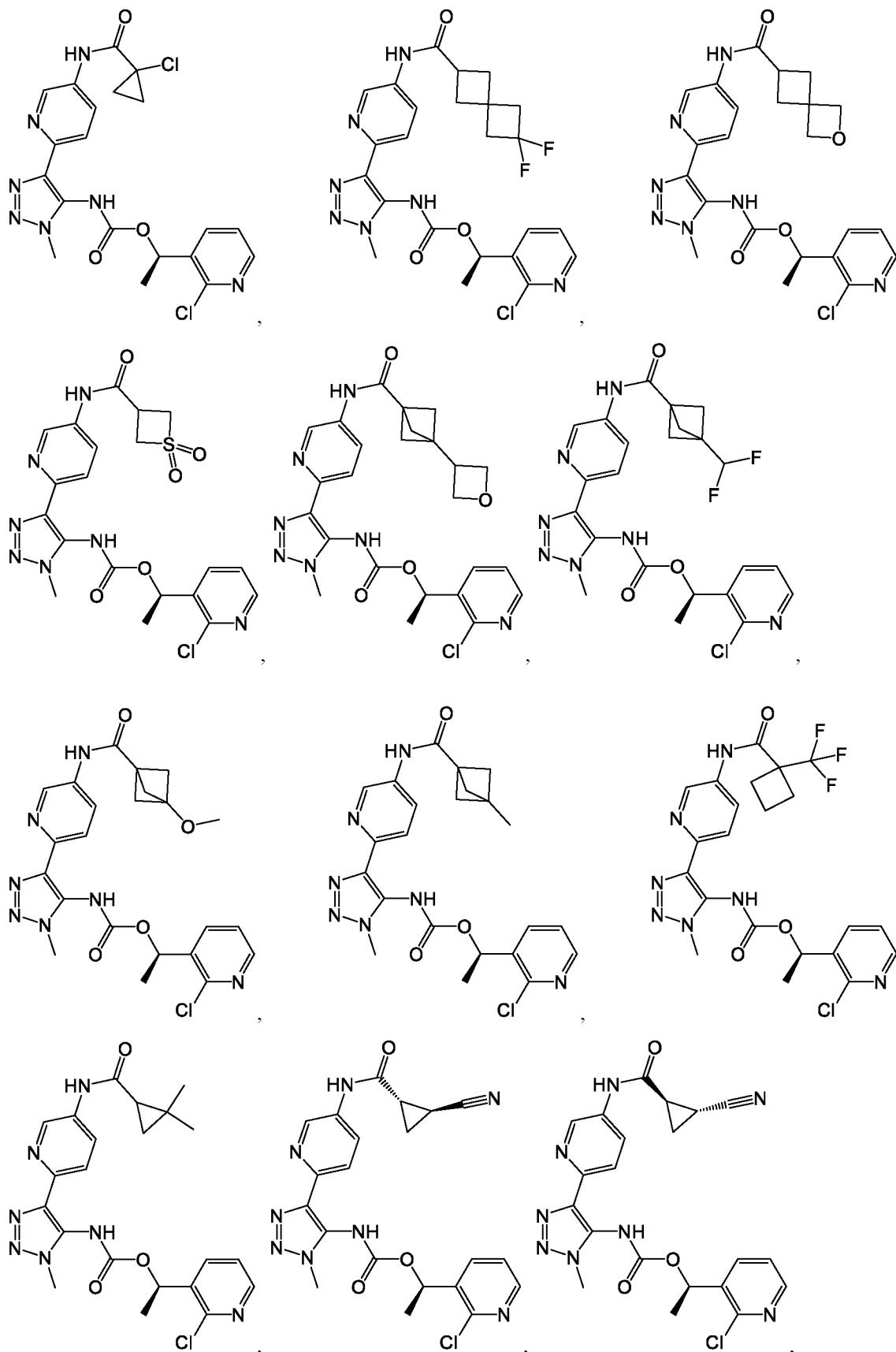
120. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–119, в котором Y_1

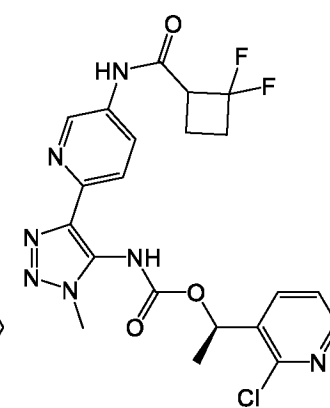
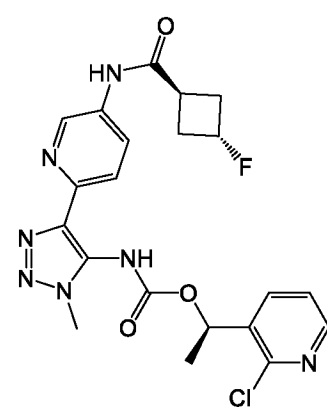
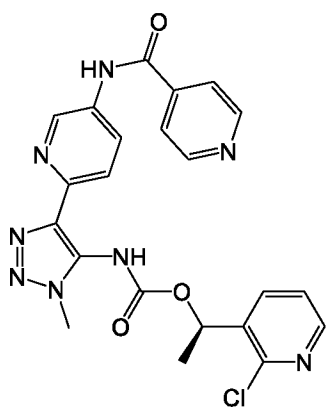
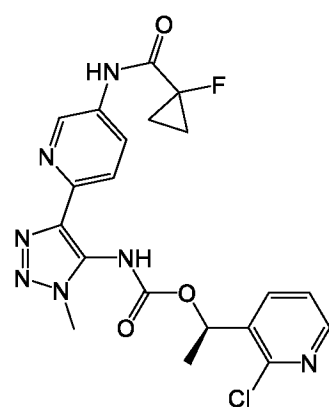
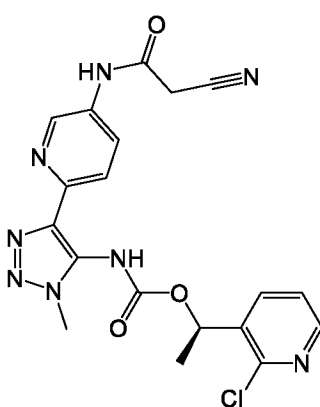
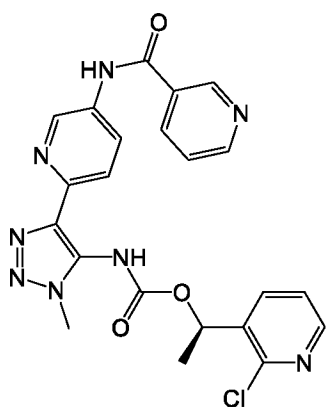
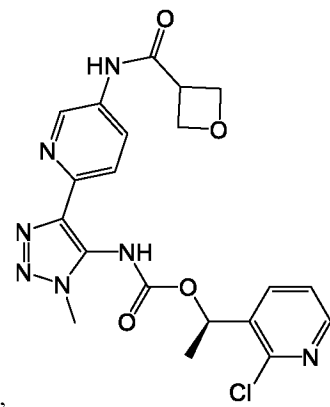
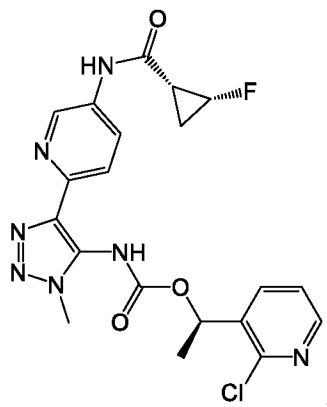
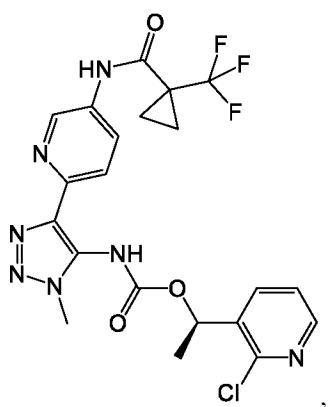
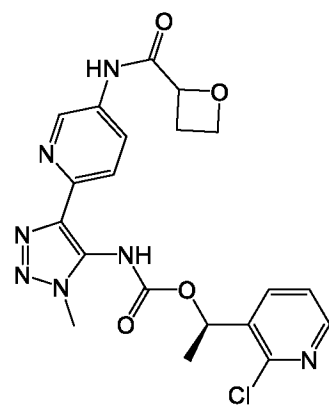
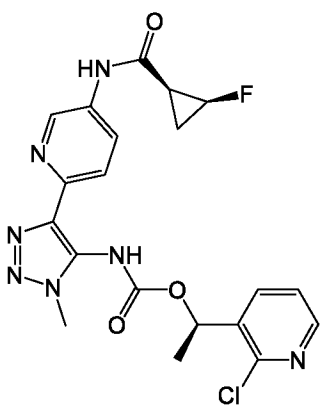
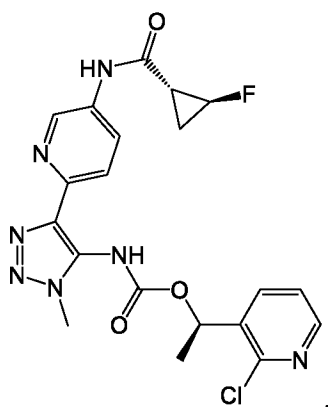


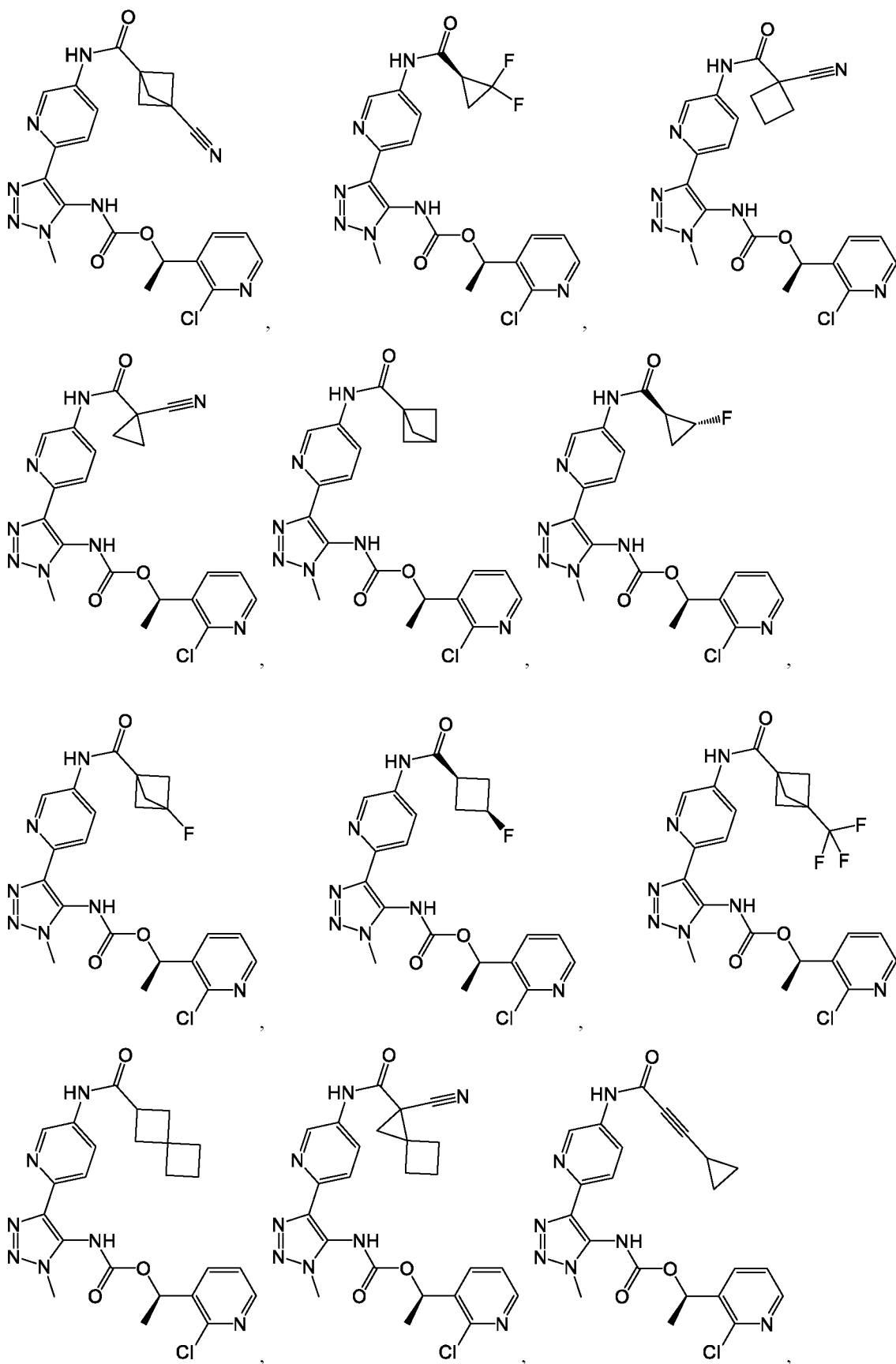
121. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–120, в котором Y_1

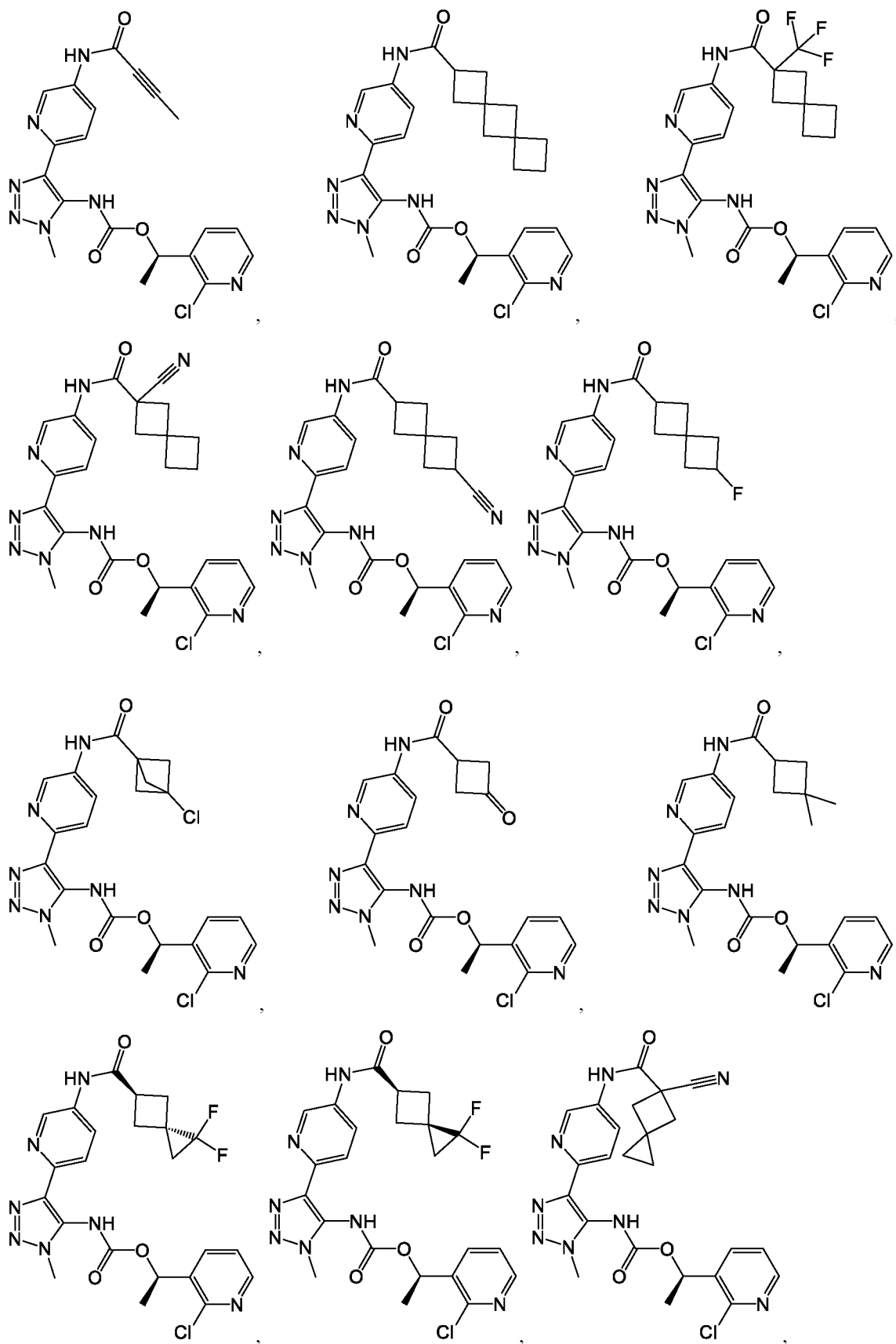


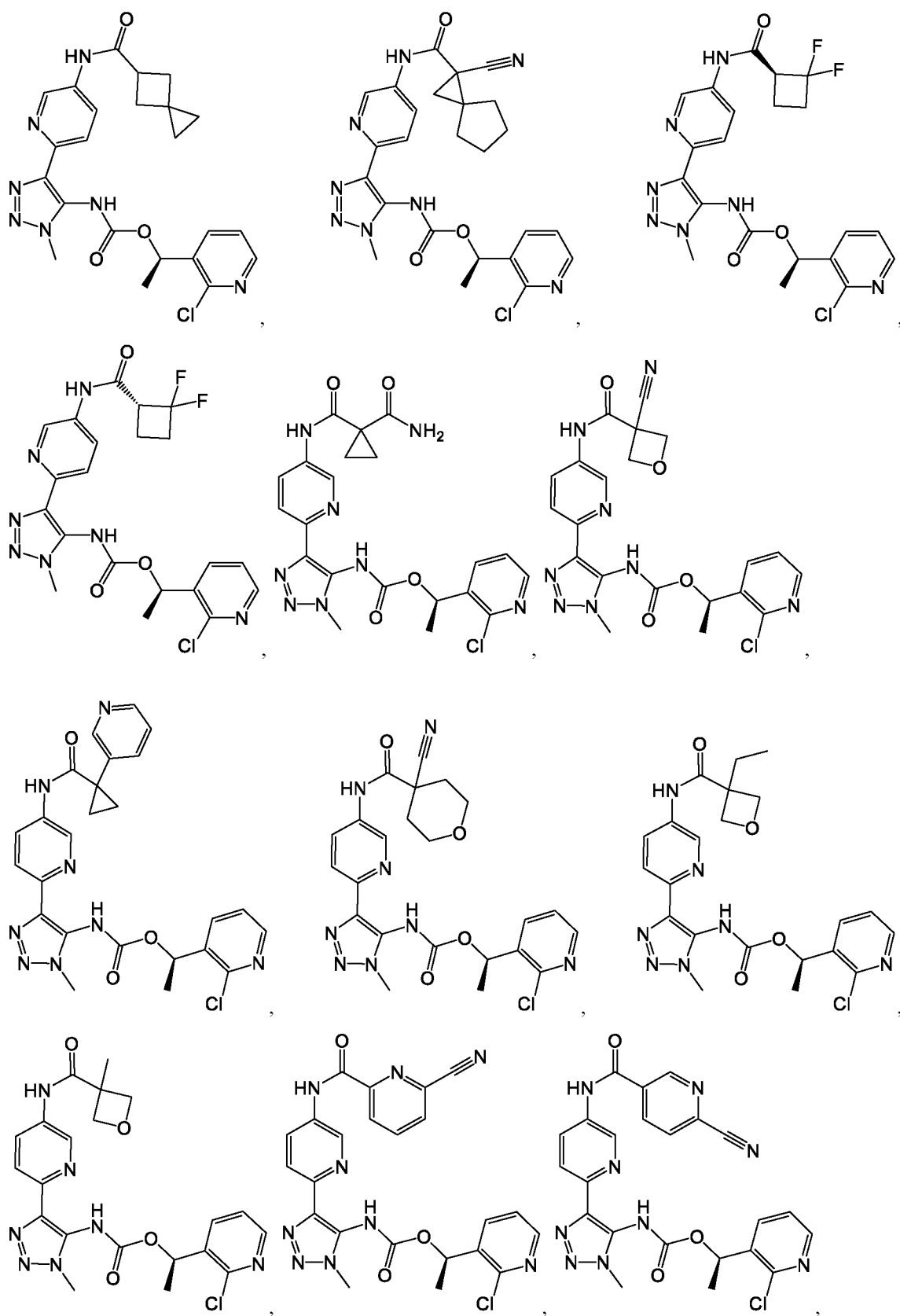
122. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

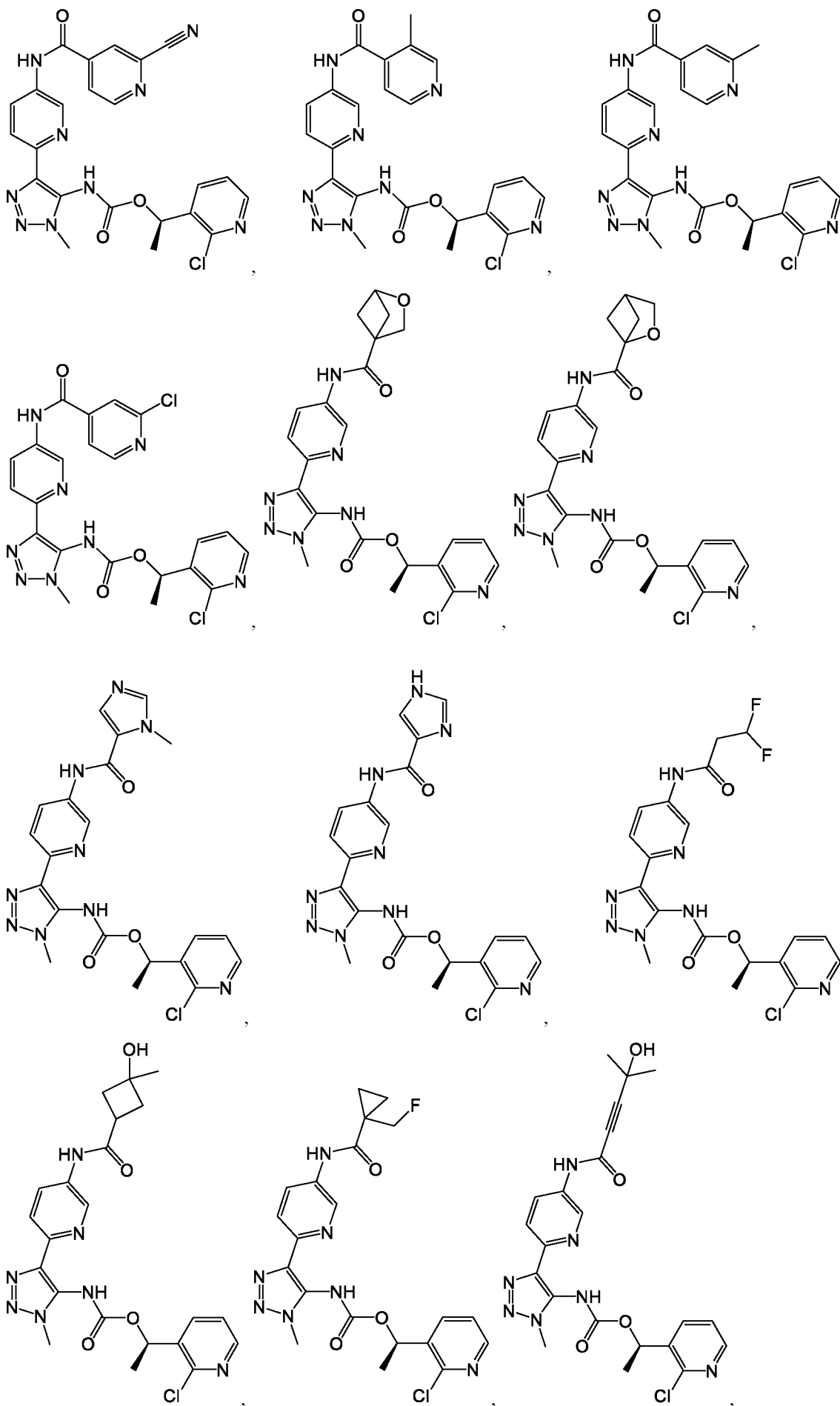


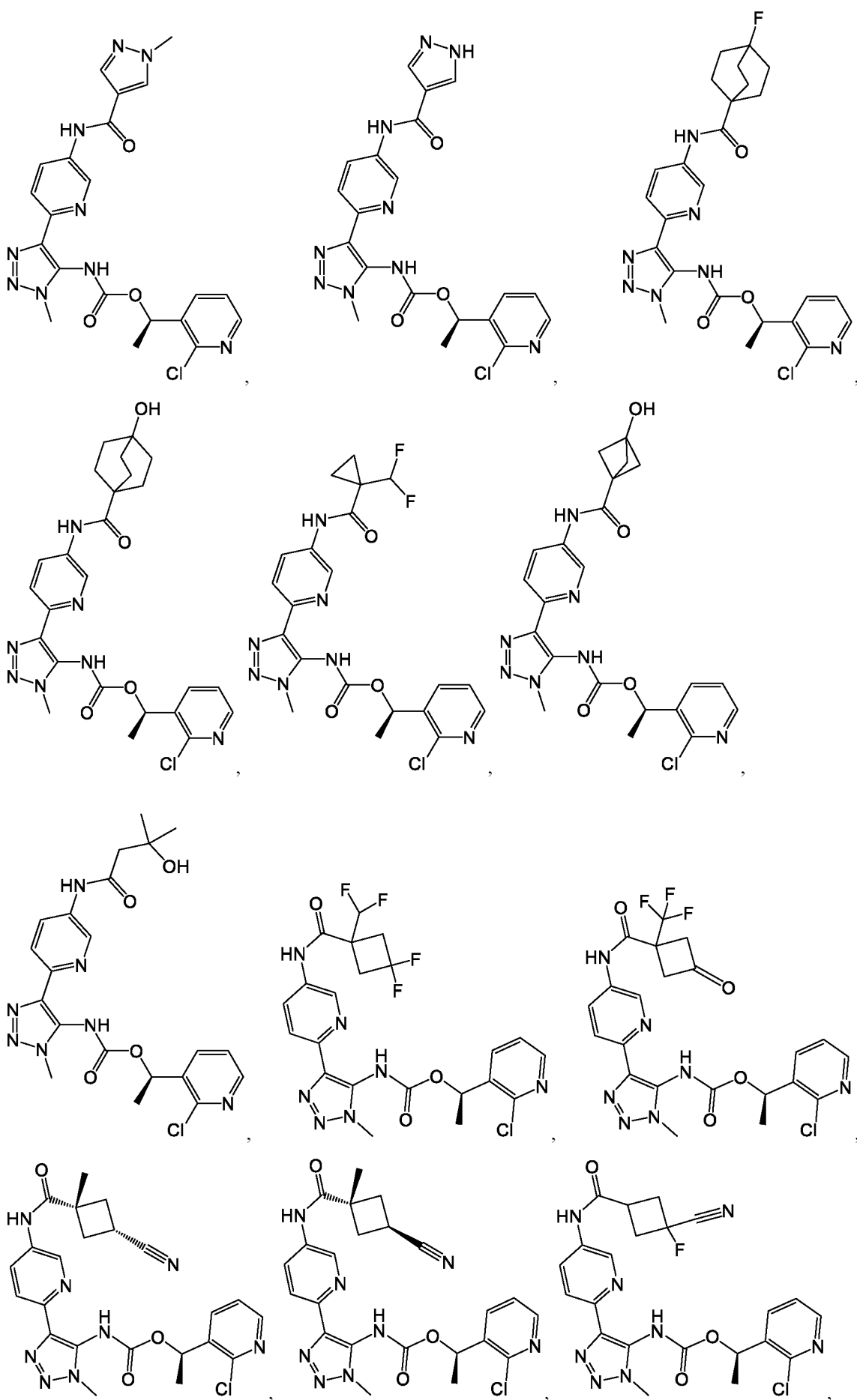


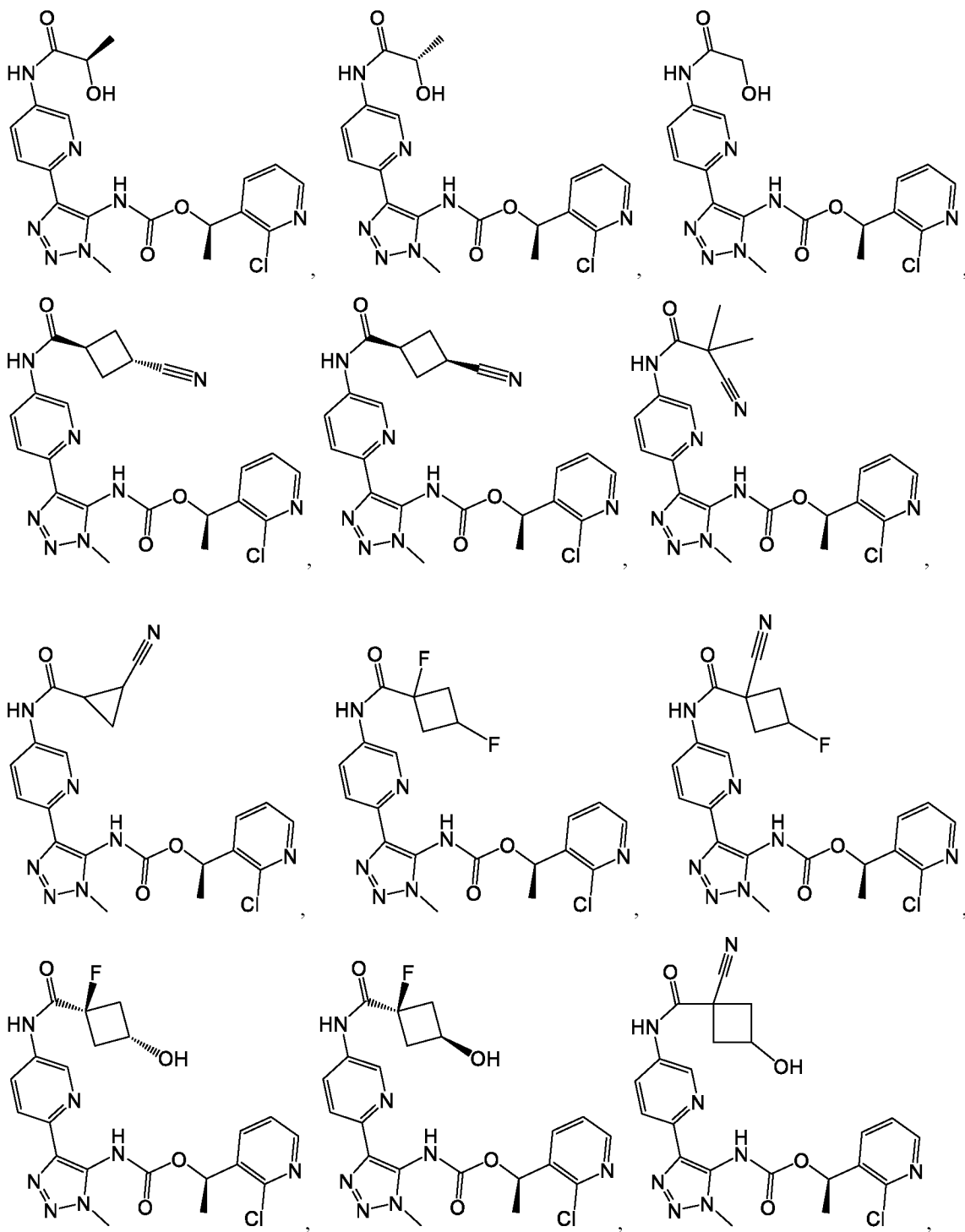


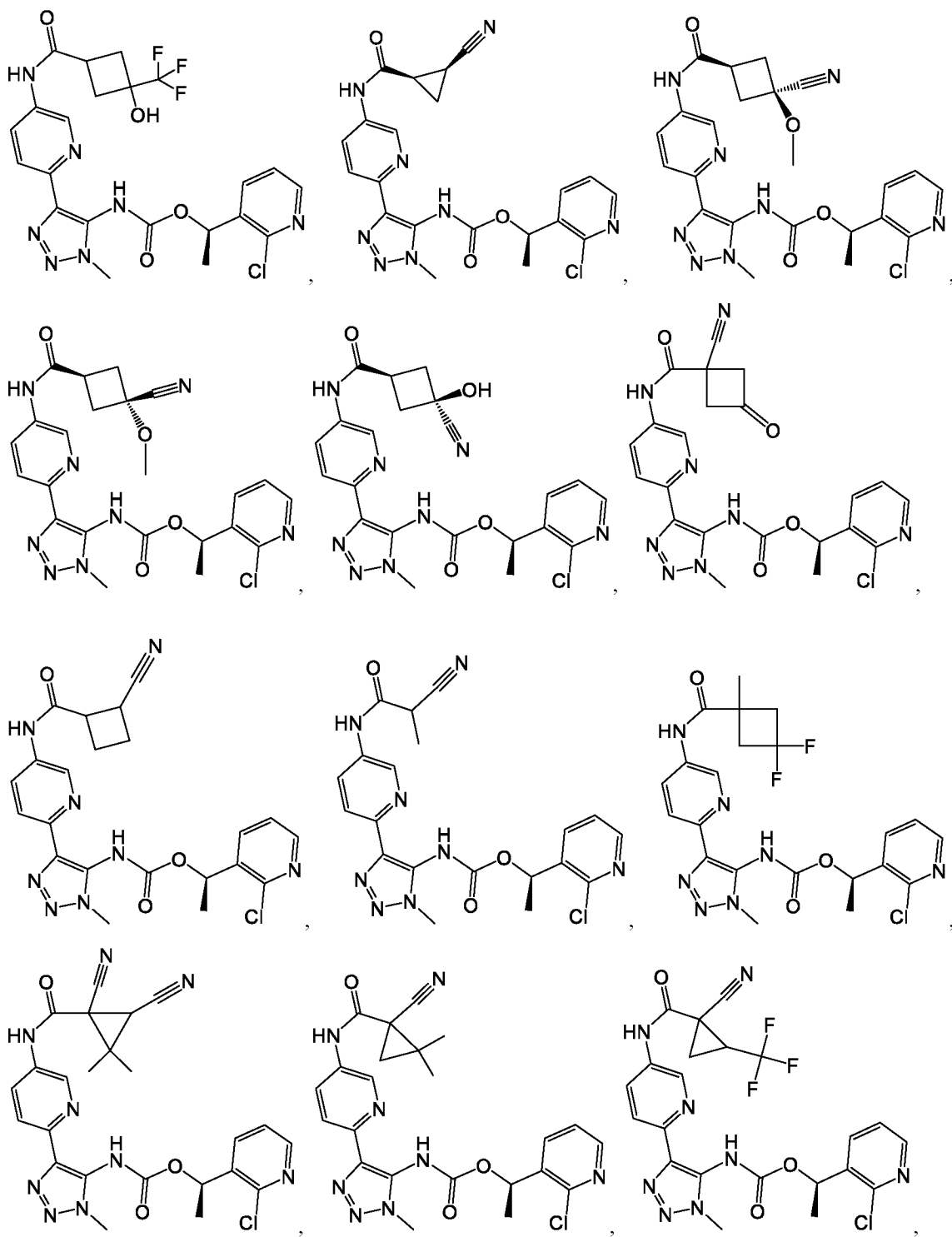


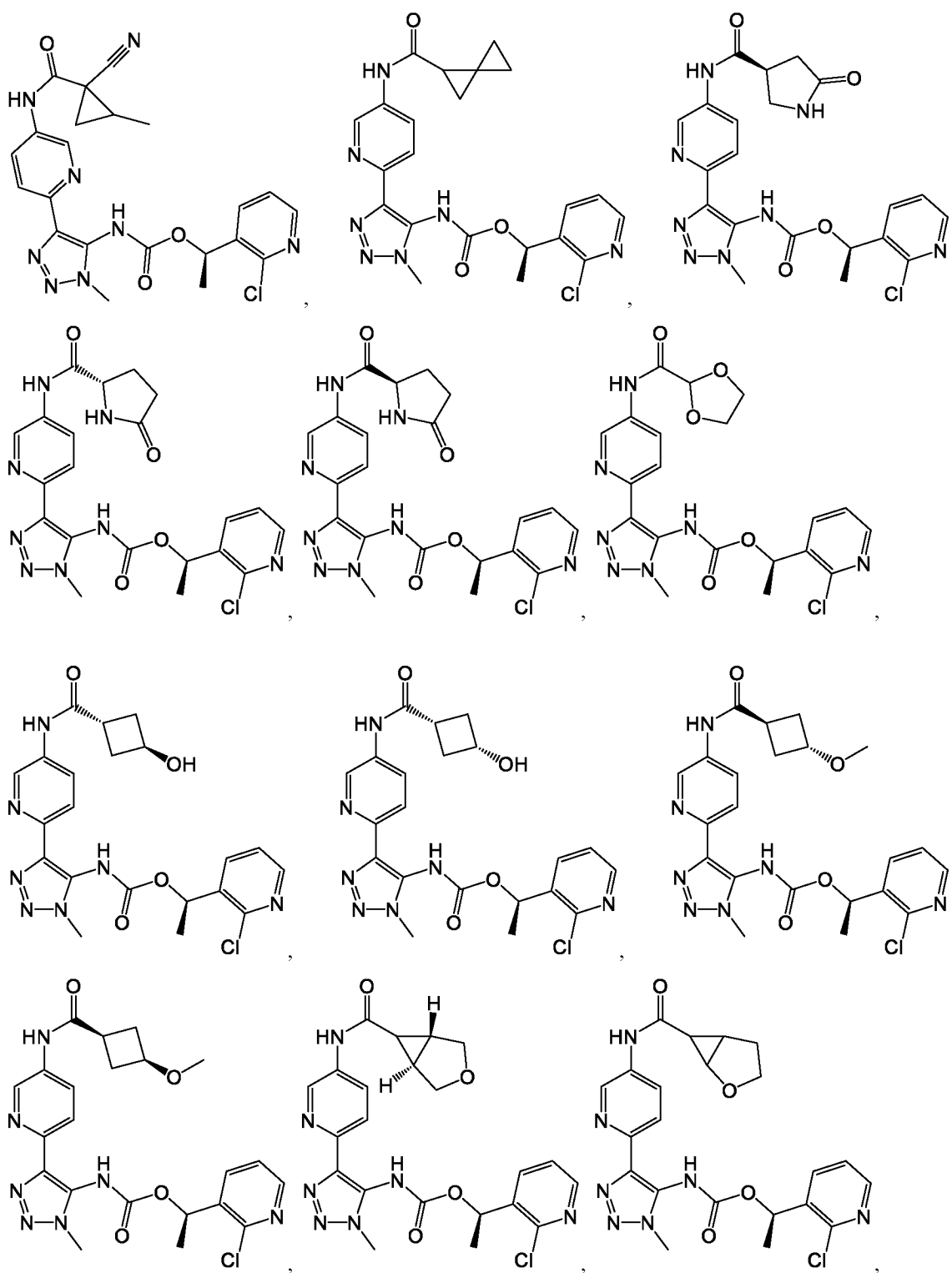


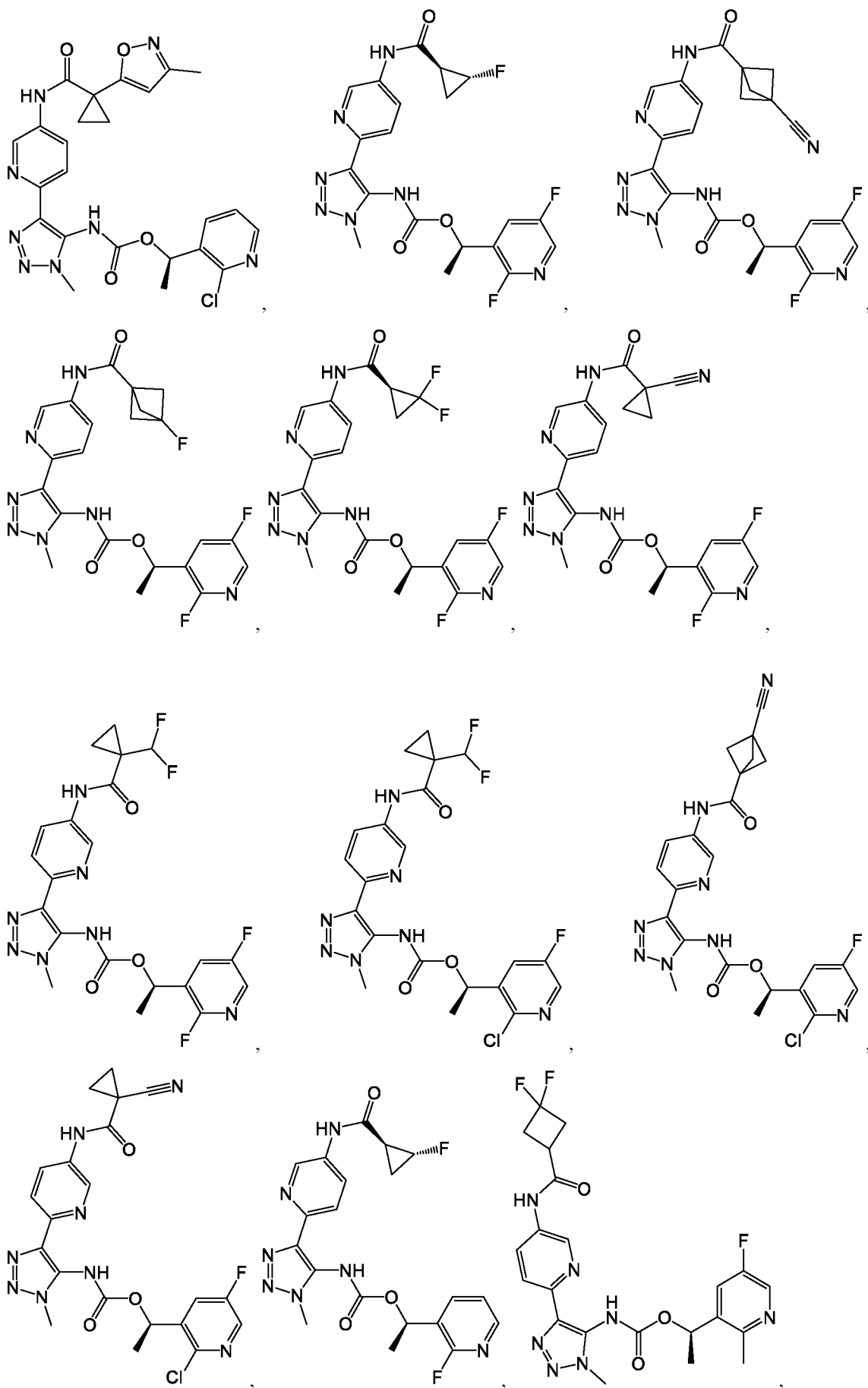


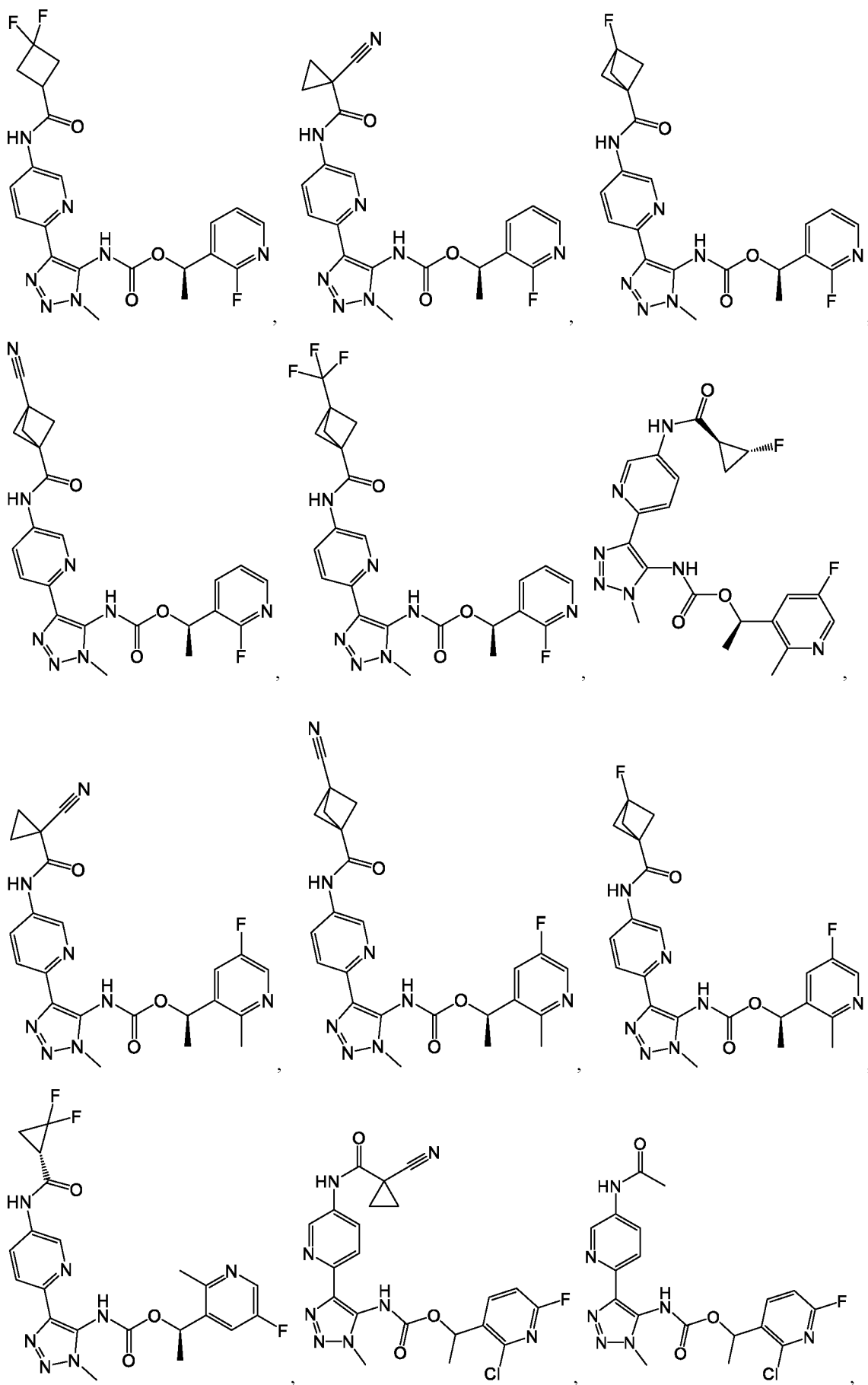




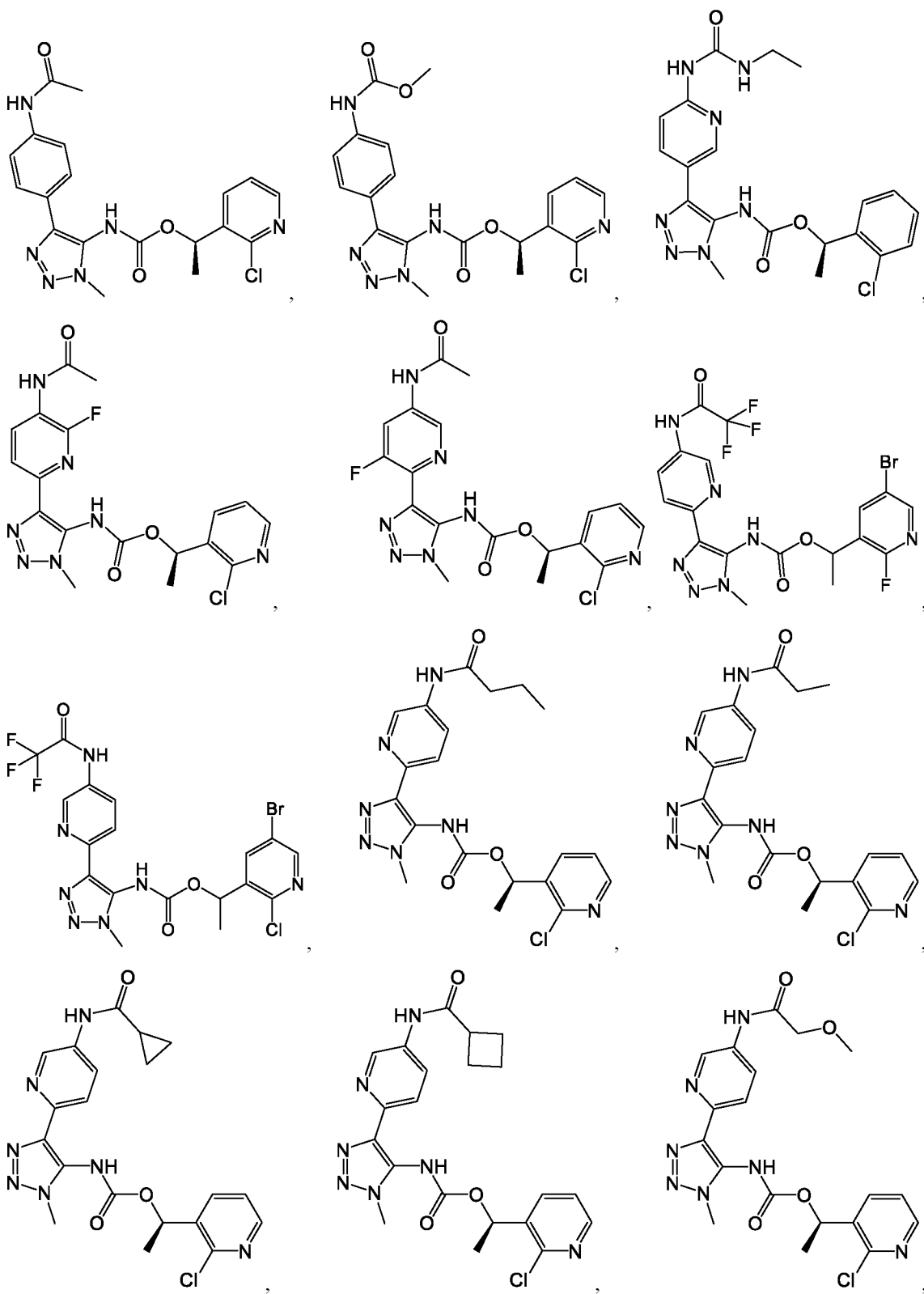


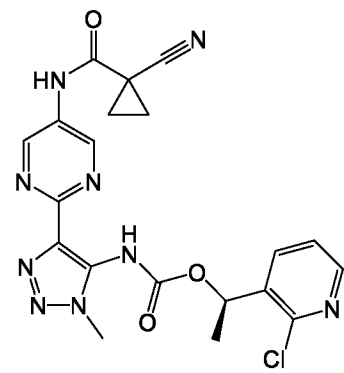
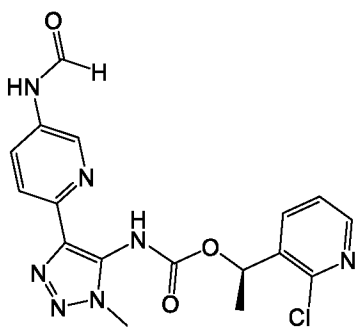
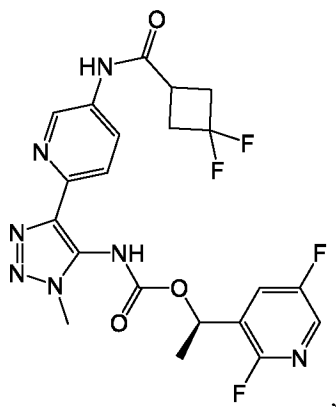
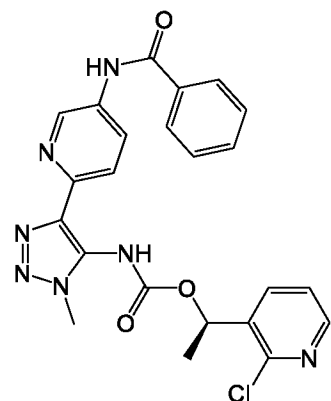
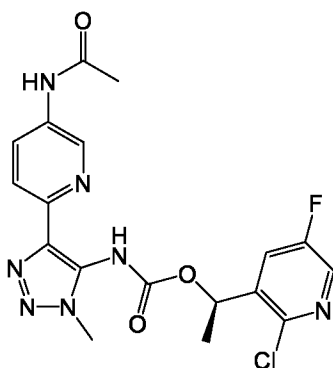
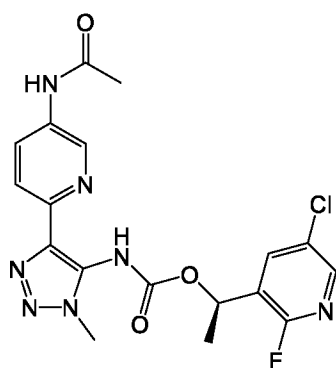
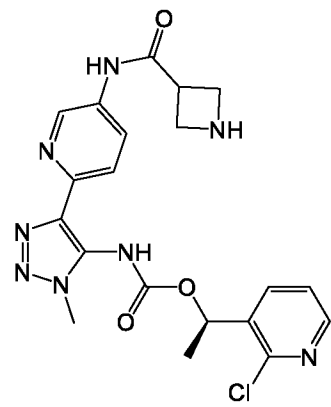
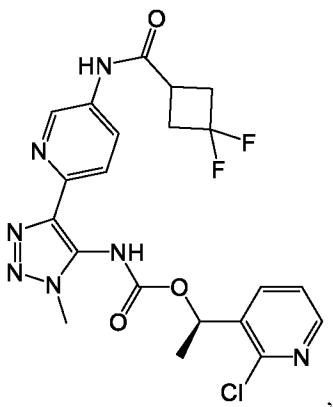
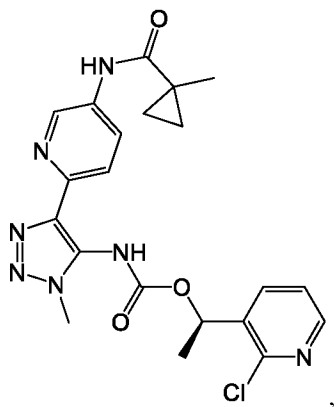
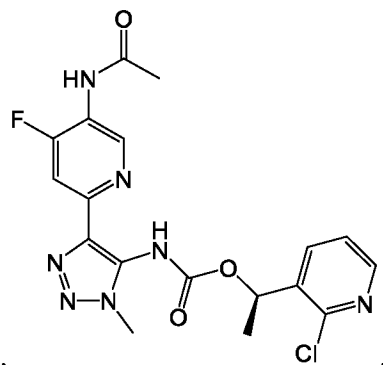
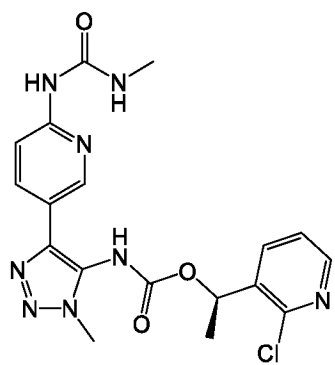
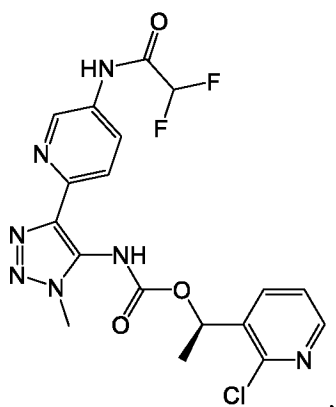


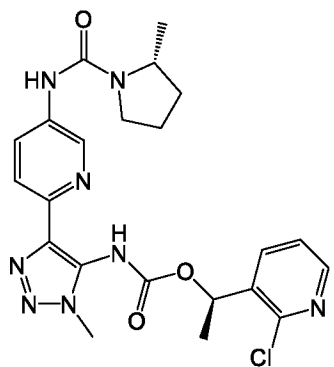
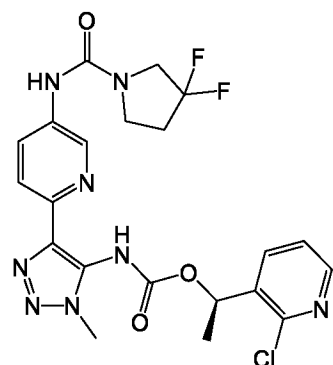
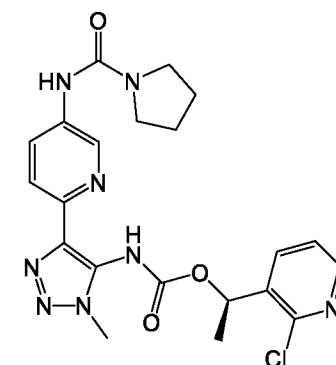
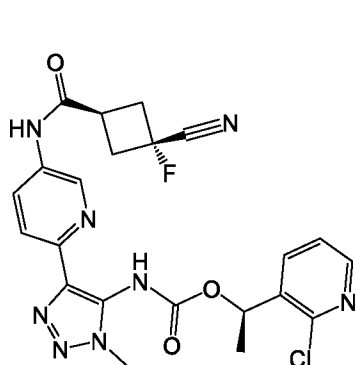
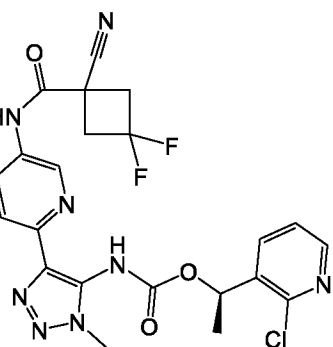
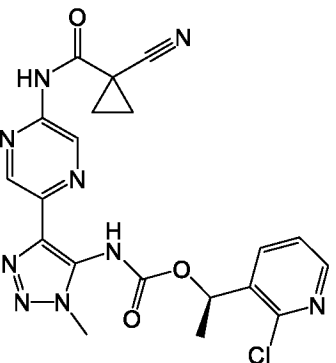
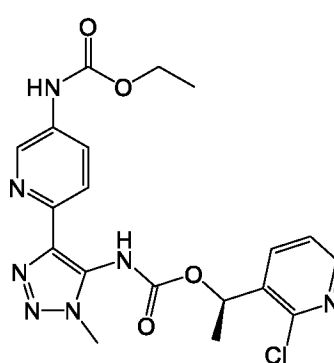
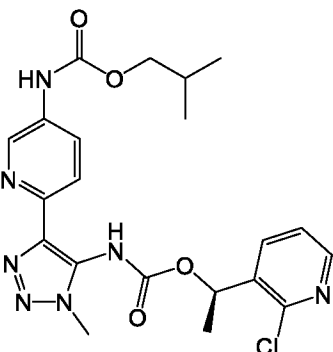
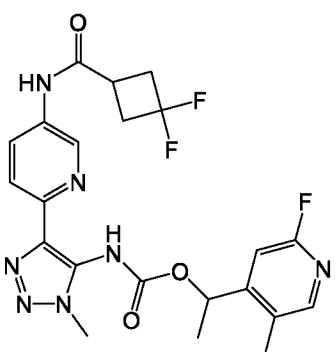
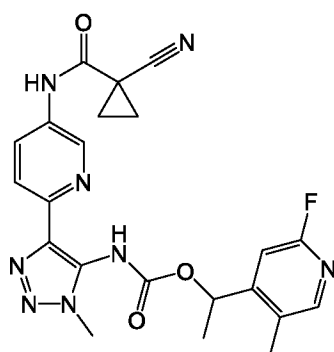
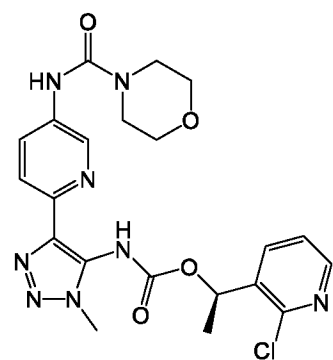
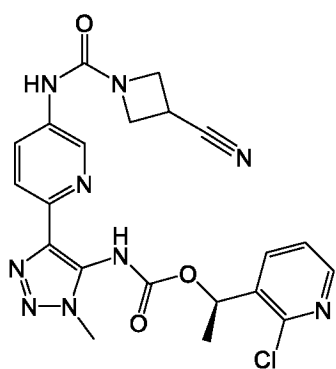
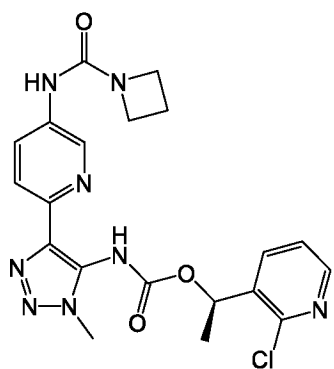












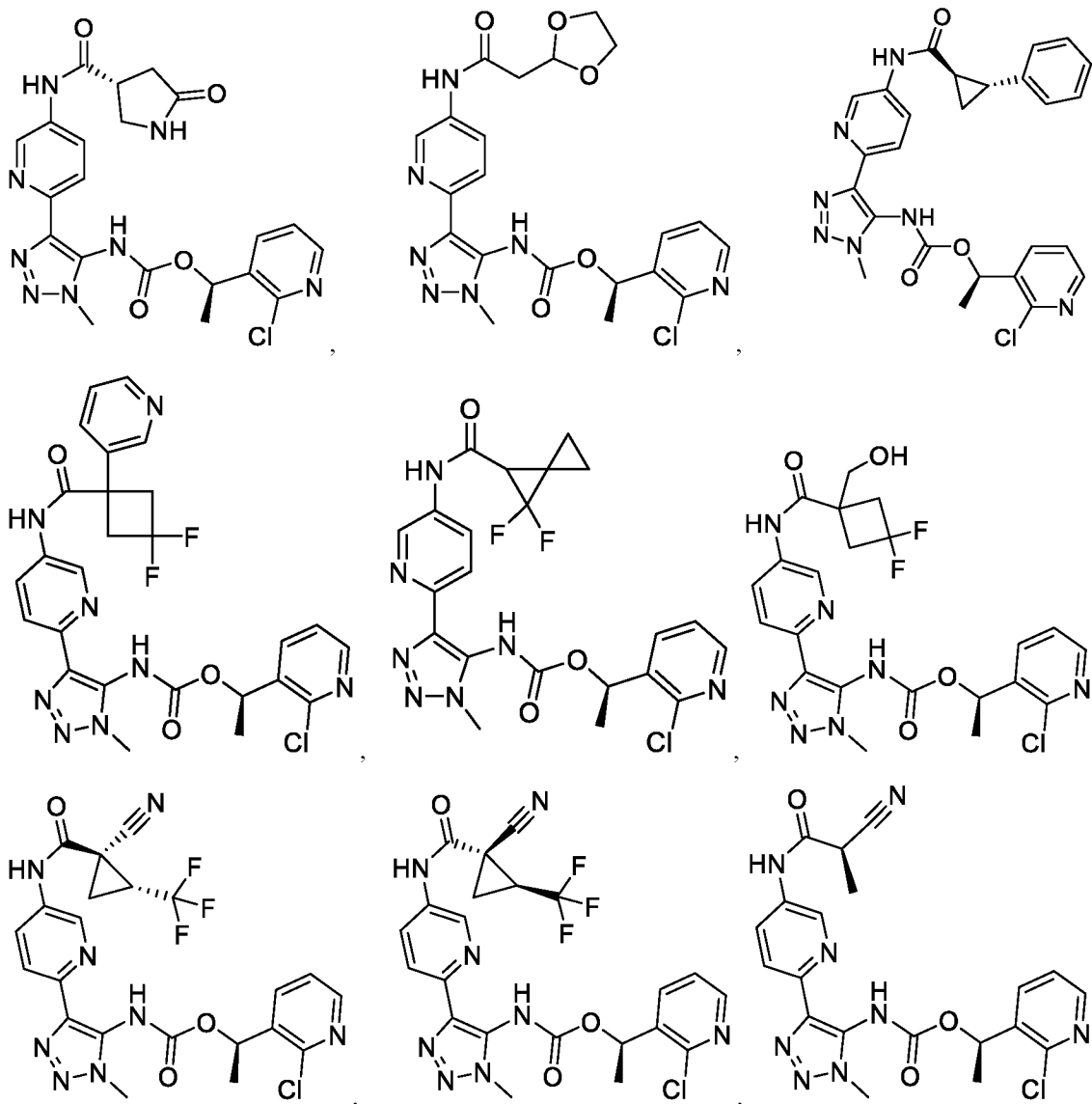
H

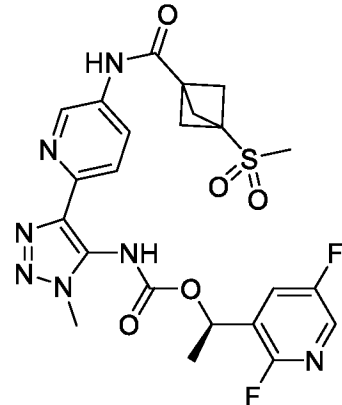
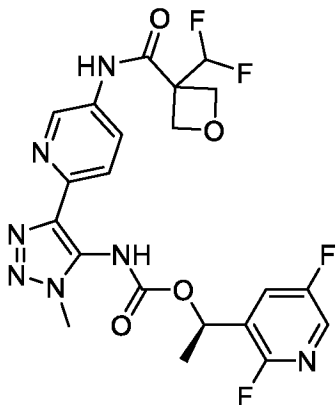
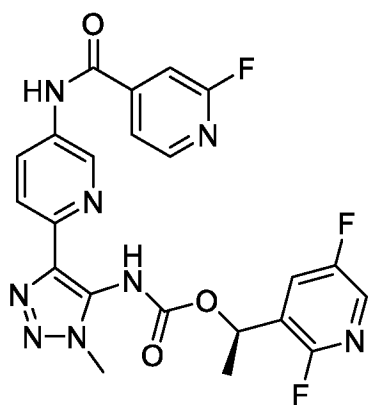
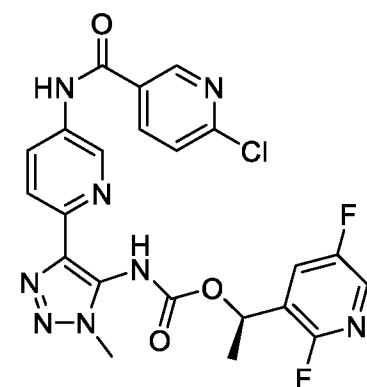
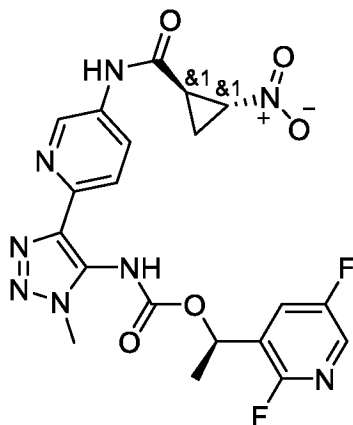
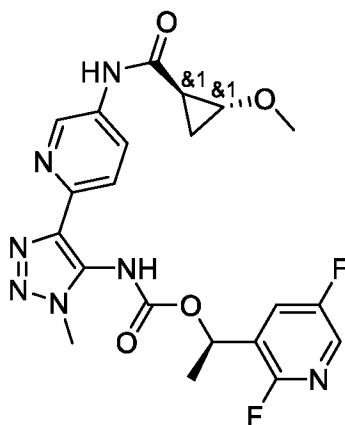
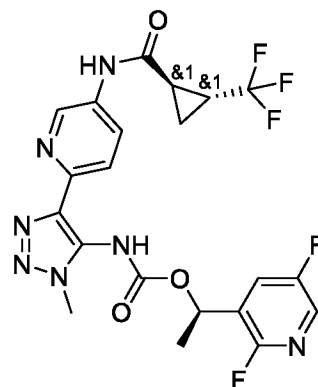
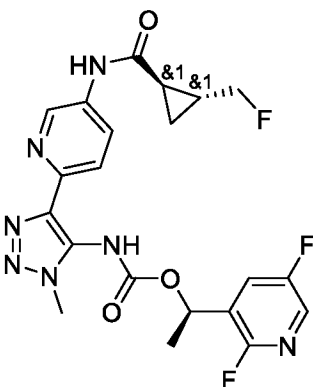
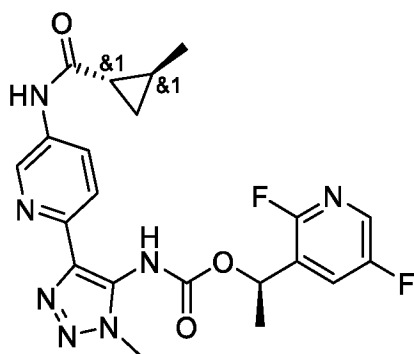
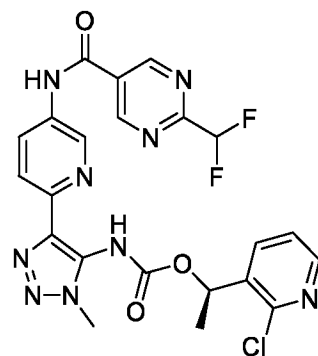
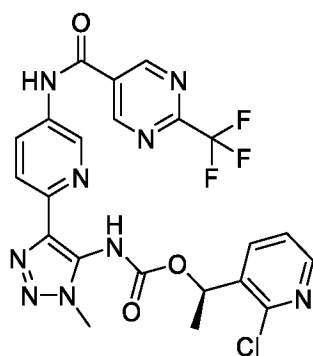
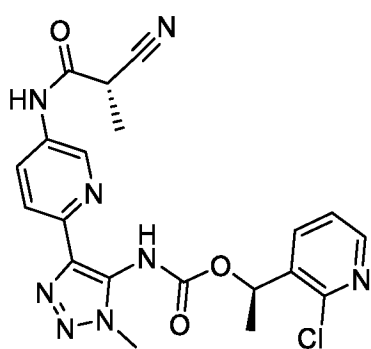
H

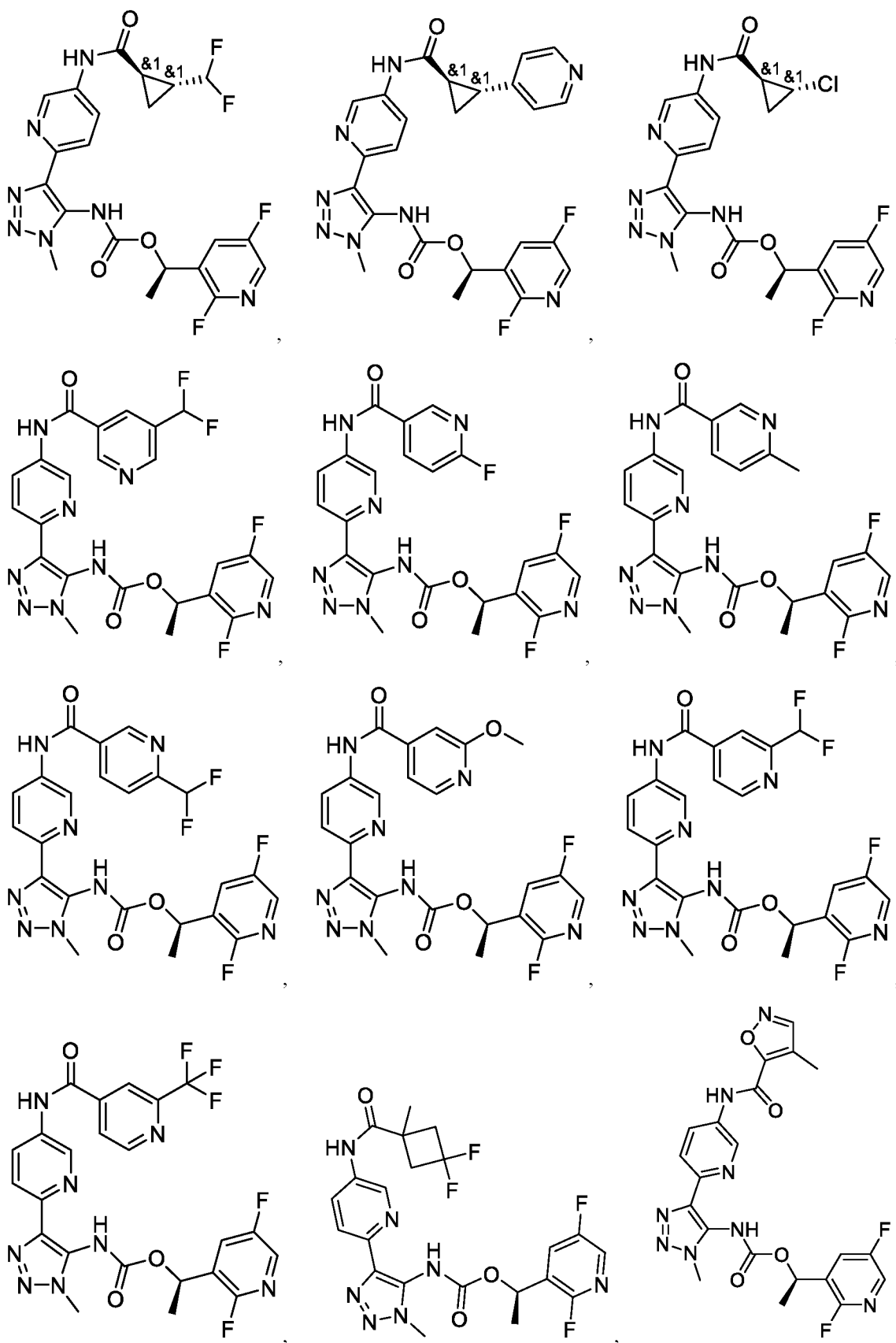
H

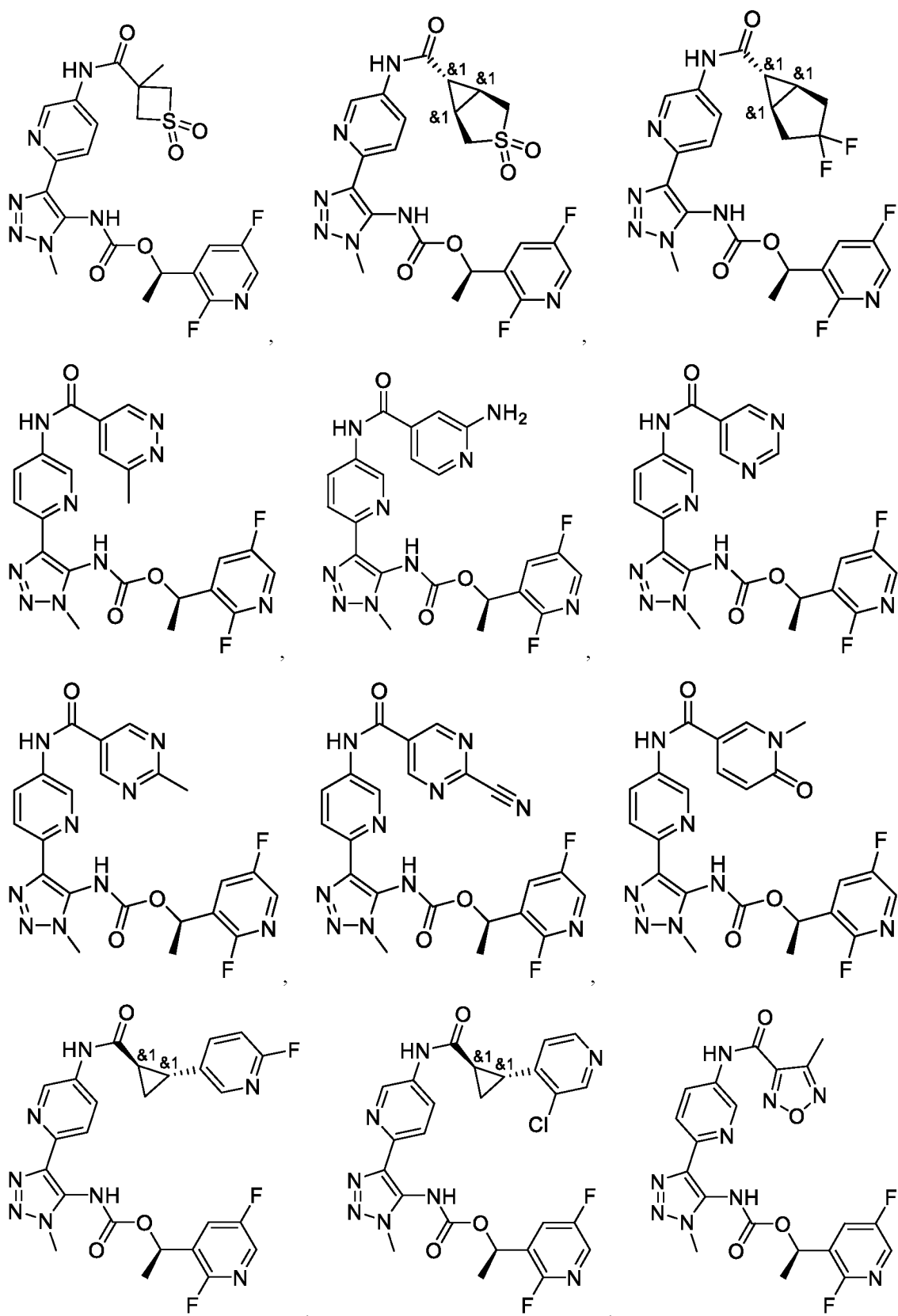
или его фармацевтически приемлемой соли.

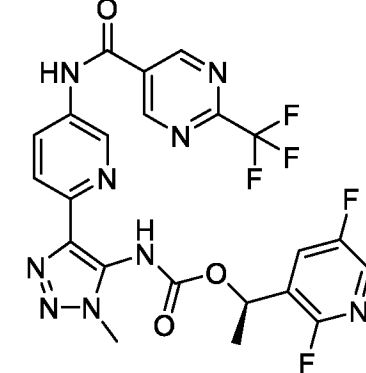
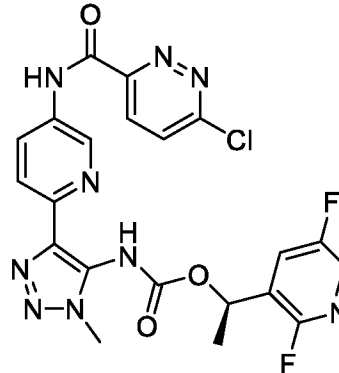
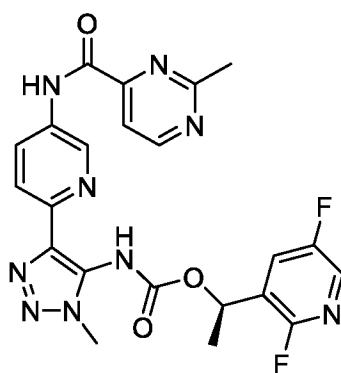
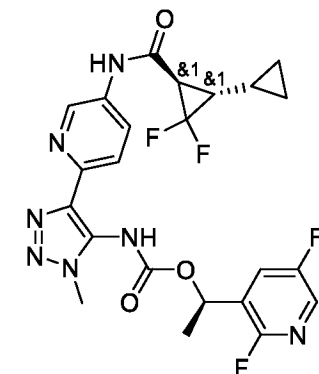
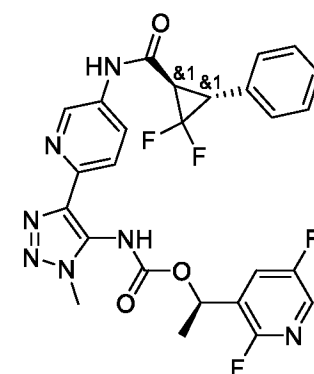
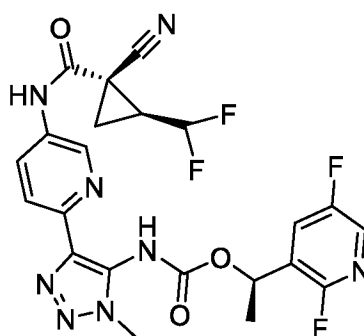
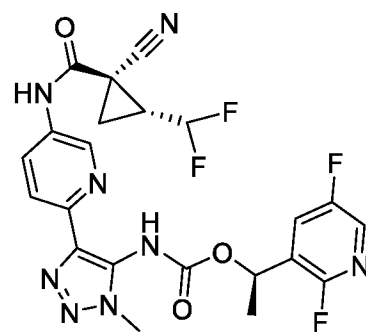
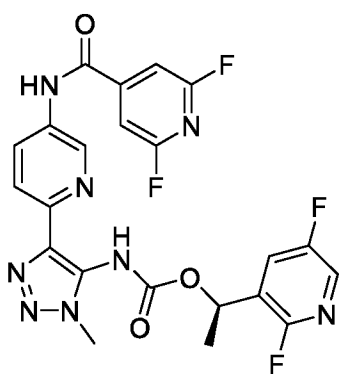
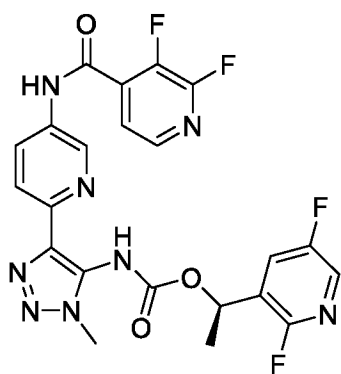
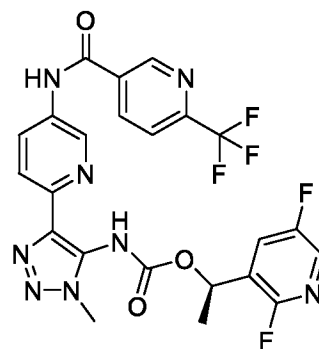
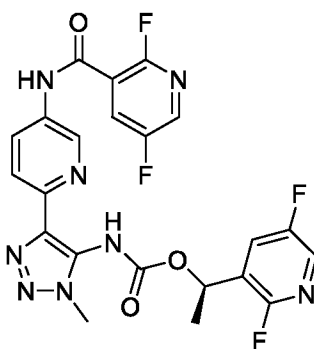
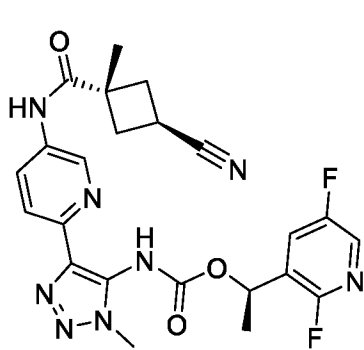
123. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

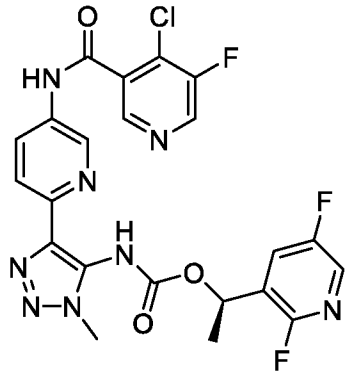
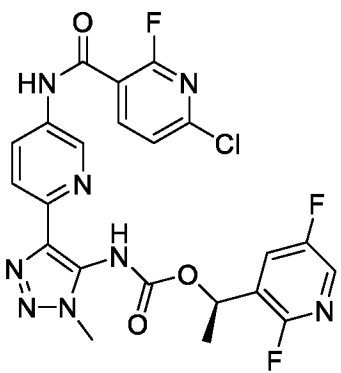
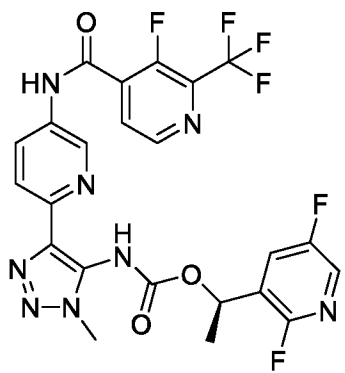
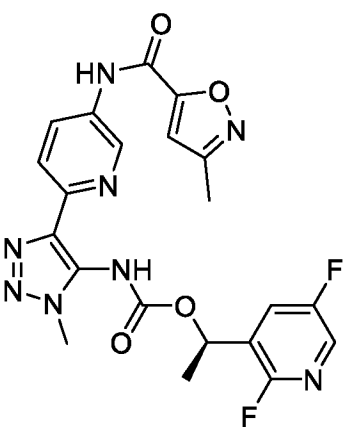
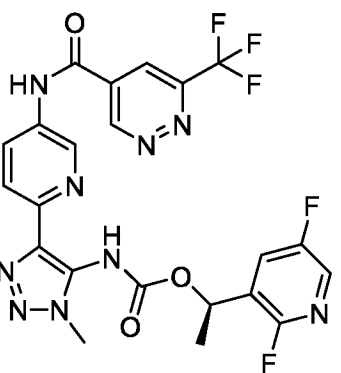
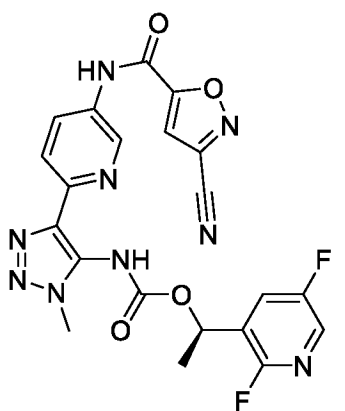
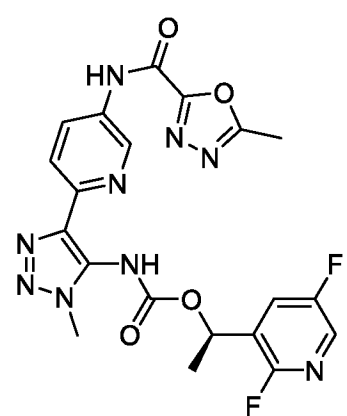
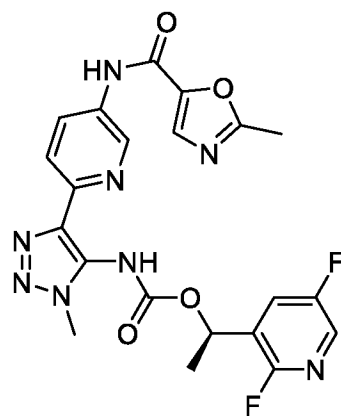
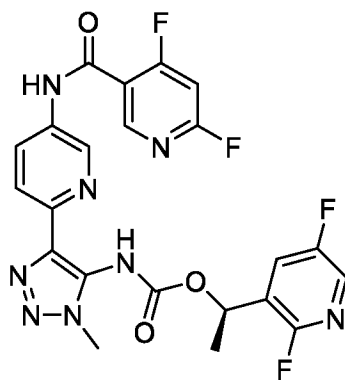
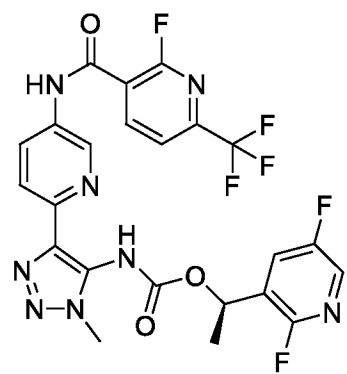
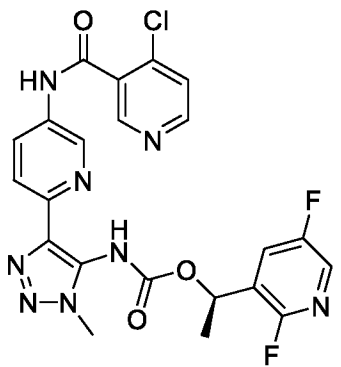
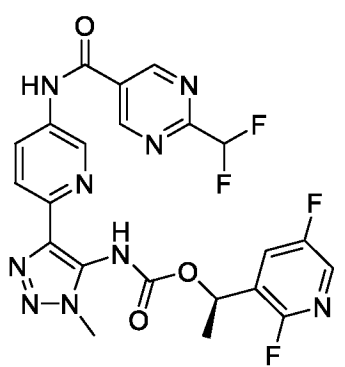


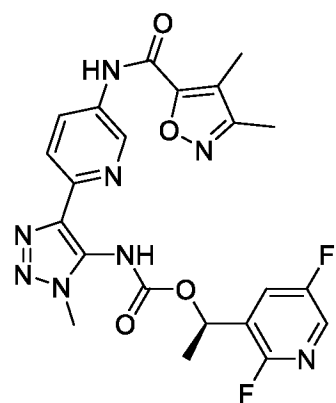
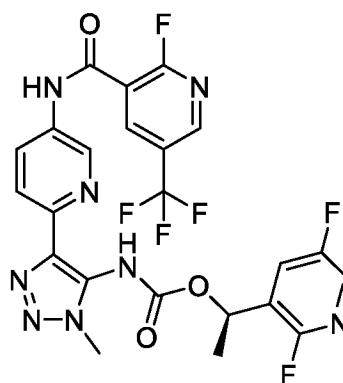
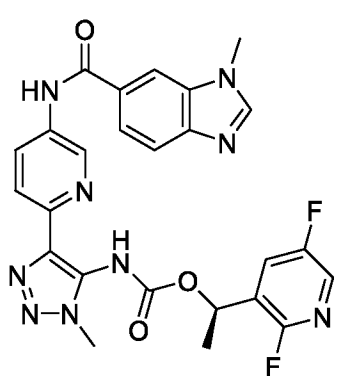
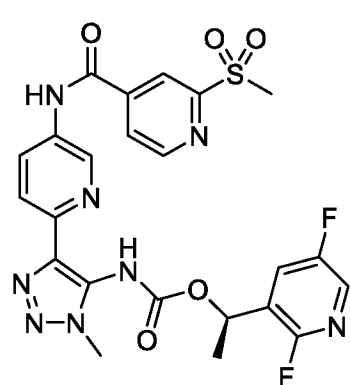
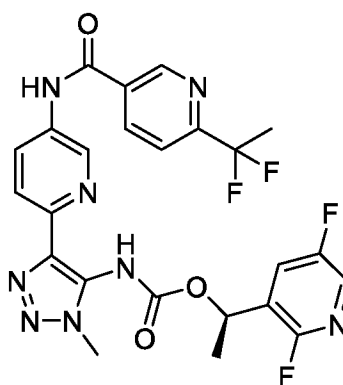
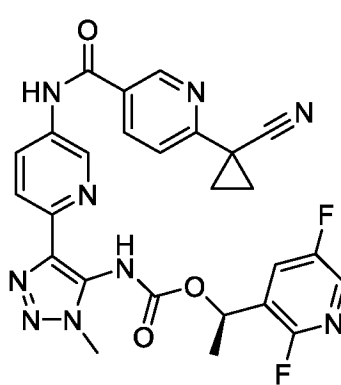
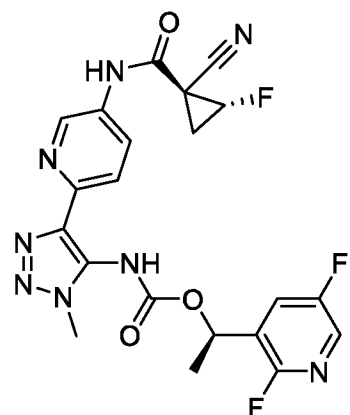
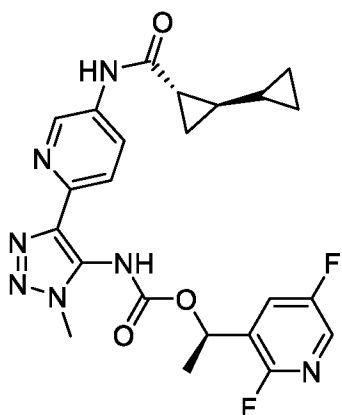
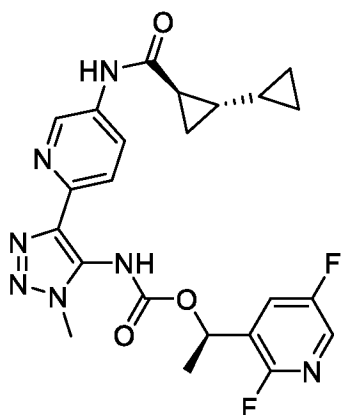
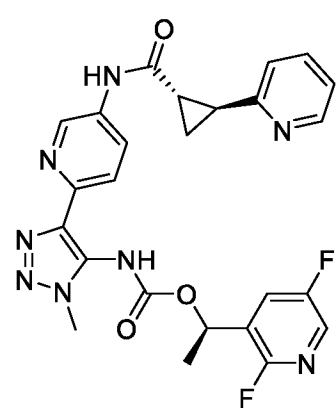
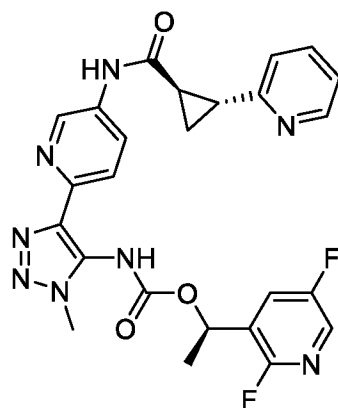
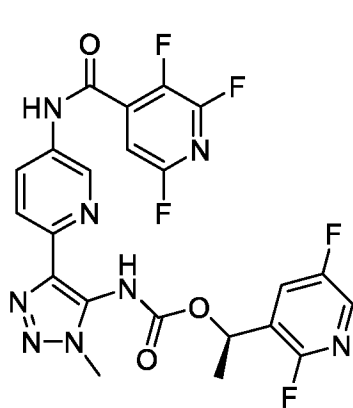


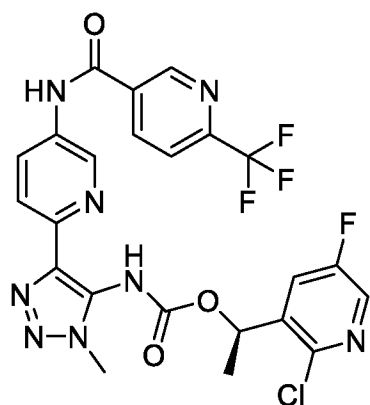
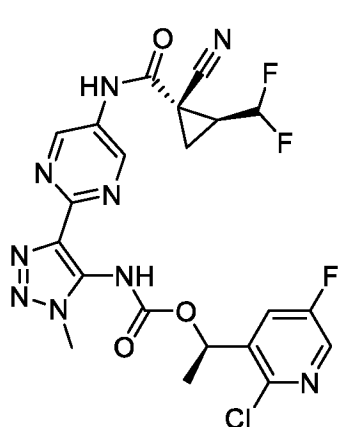
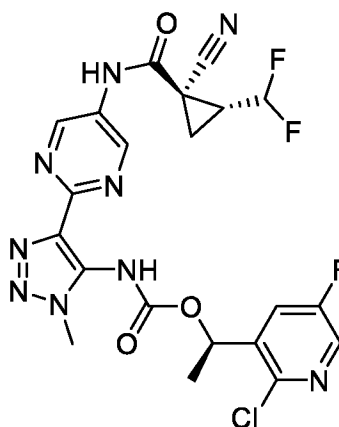
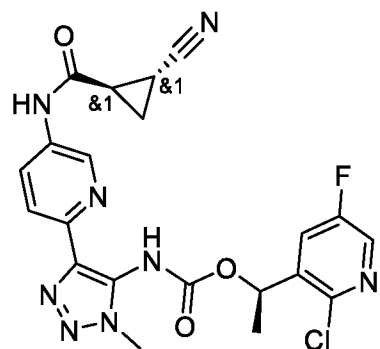
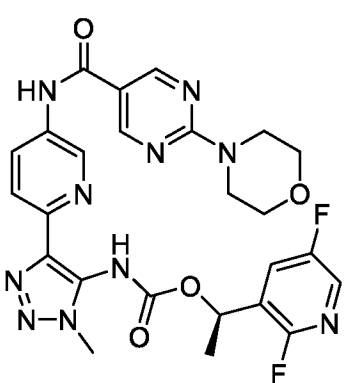
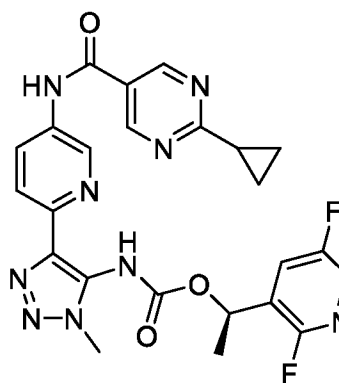
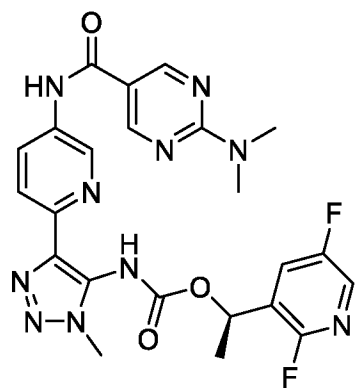
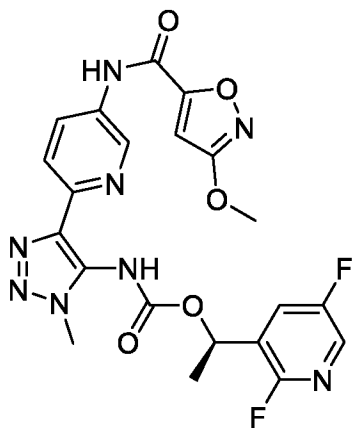
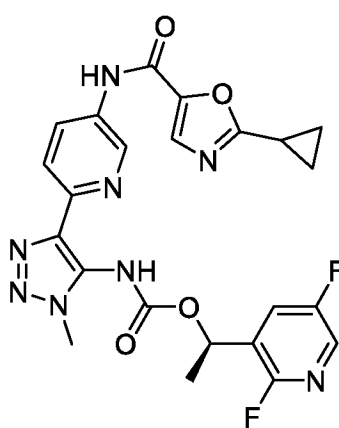
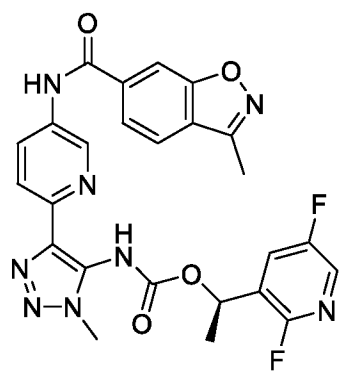
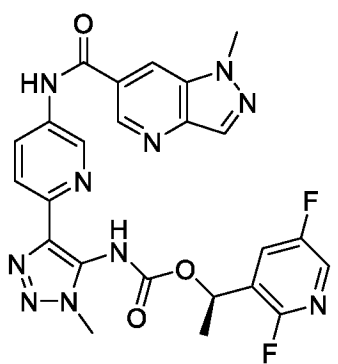
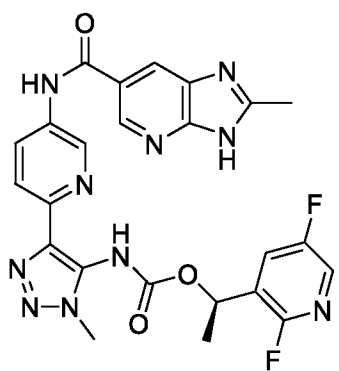


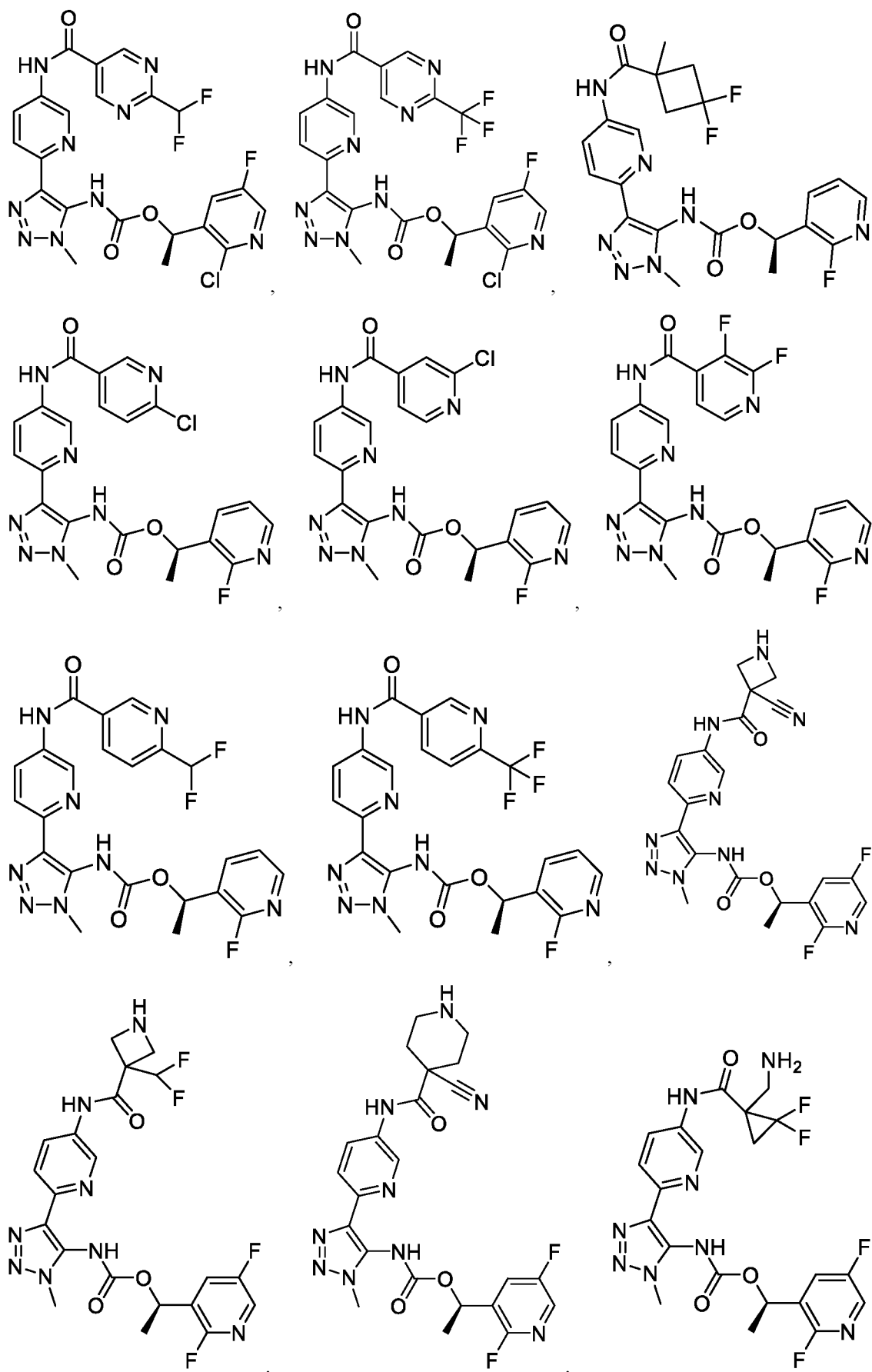


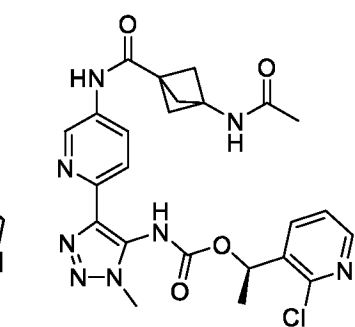
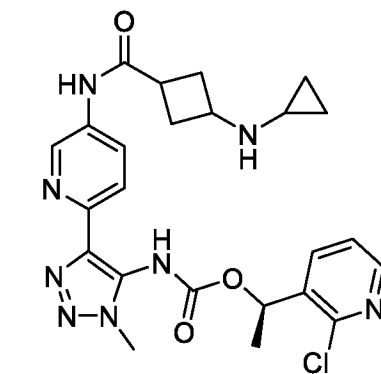
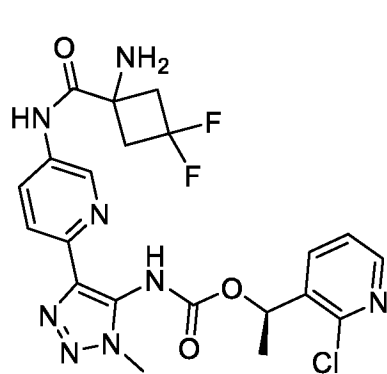
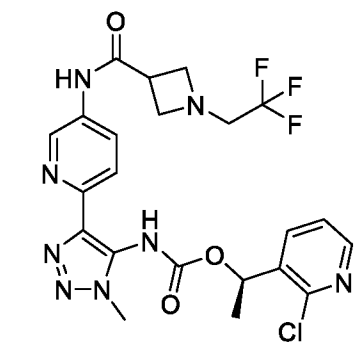
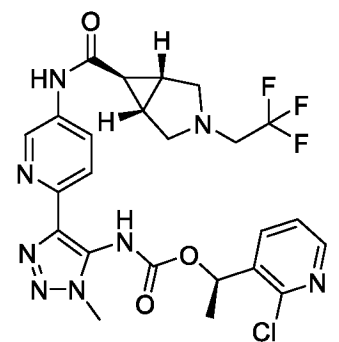
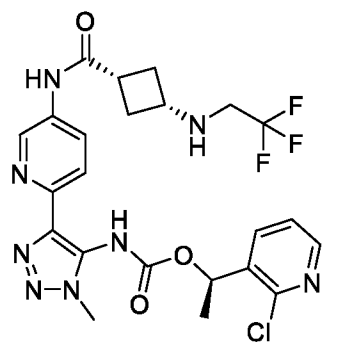
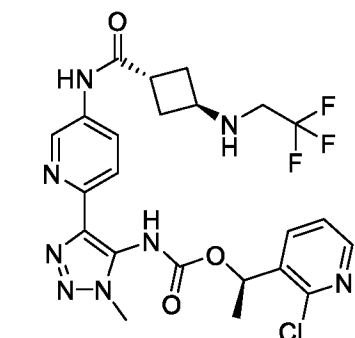
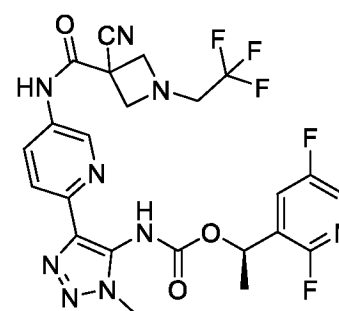
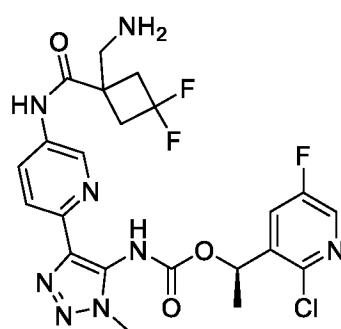
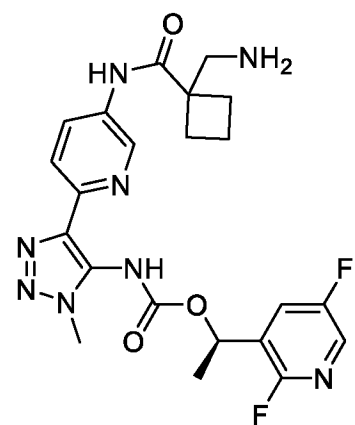
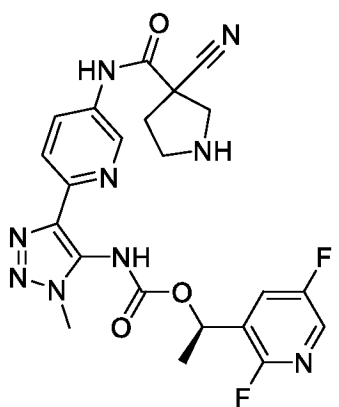
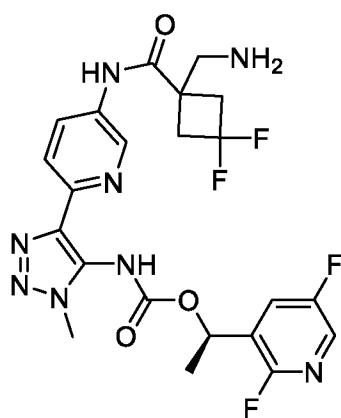


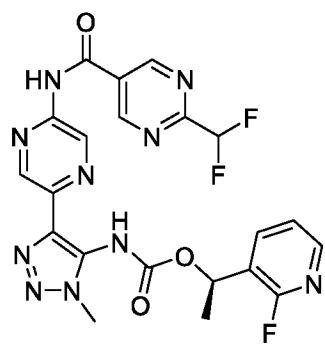
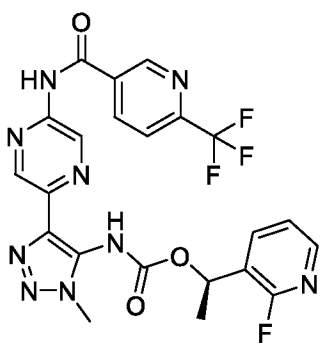
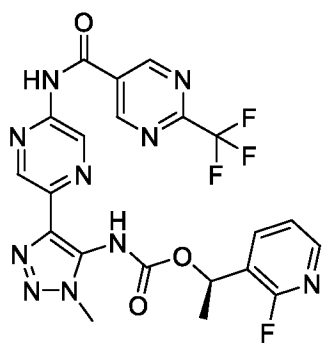
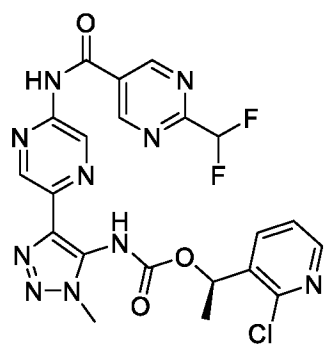
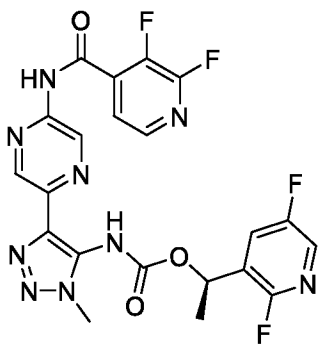
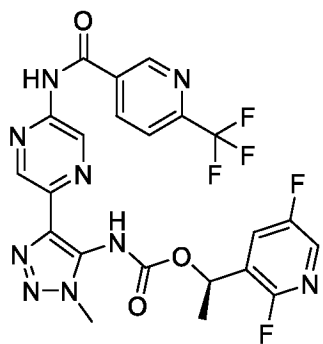
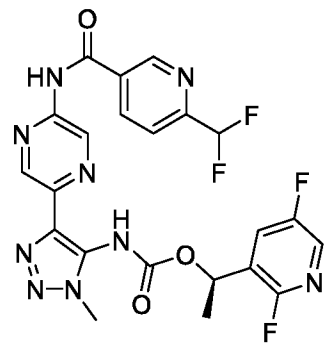
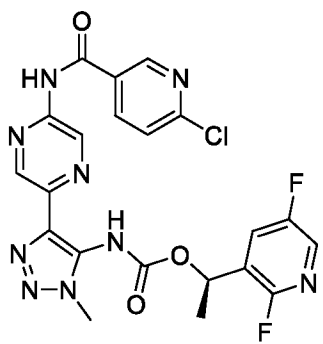
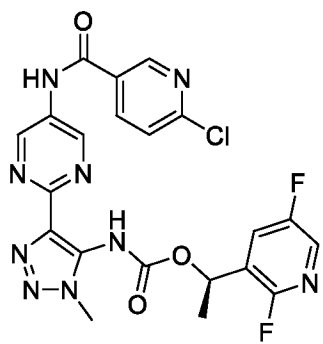
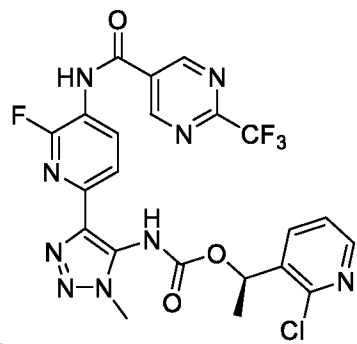
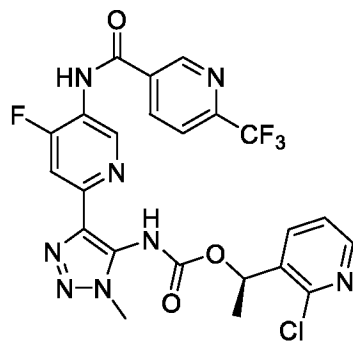
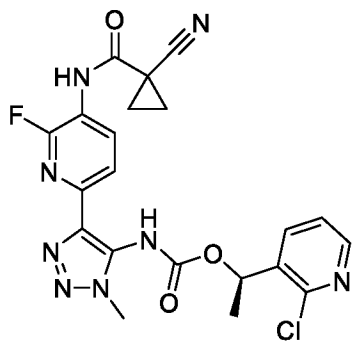
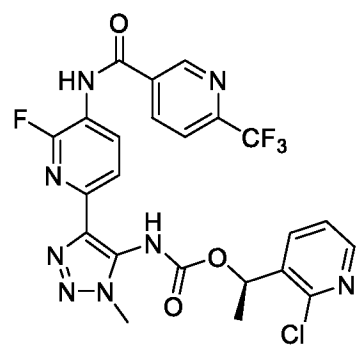
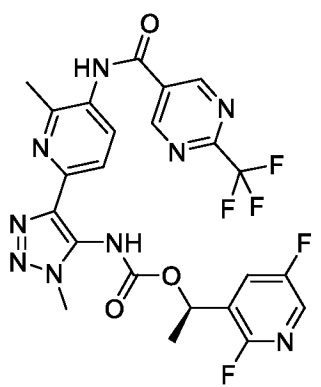
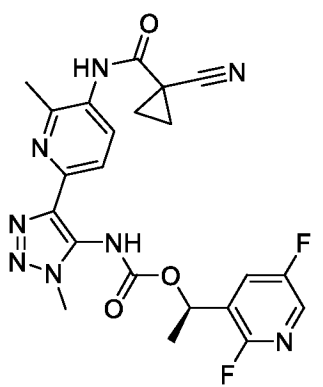


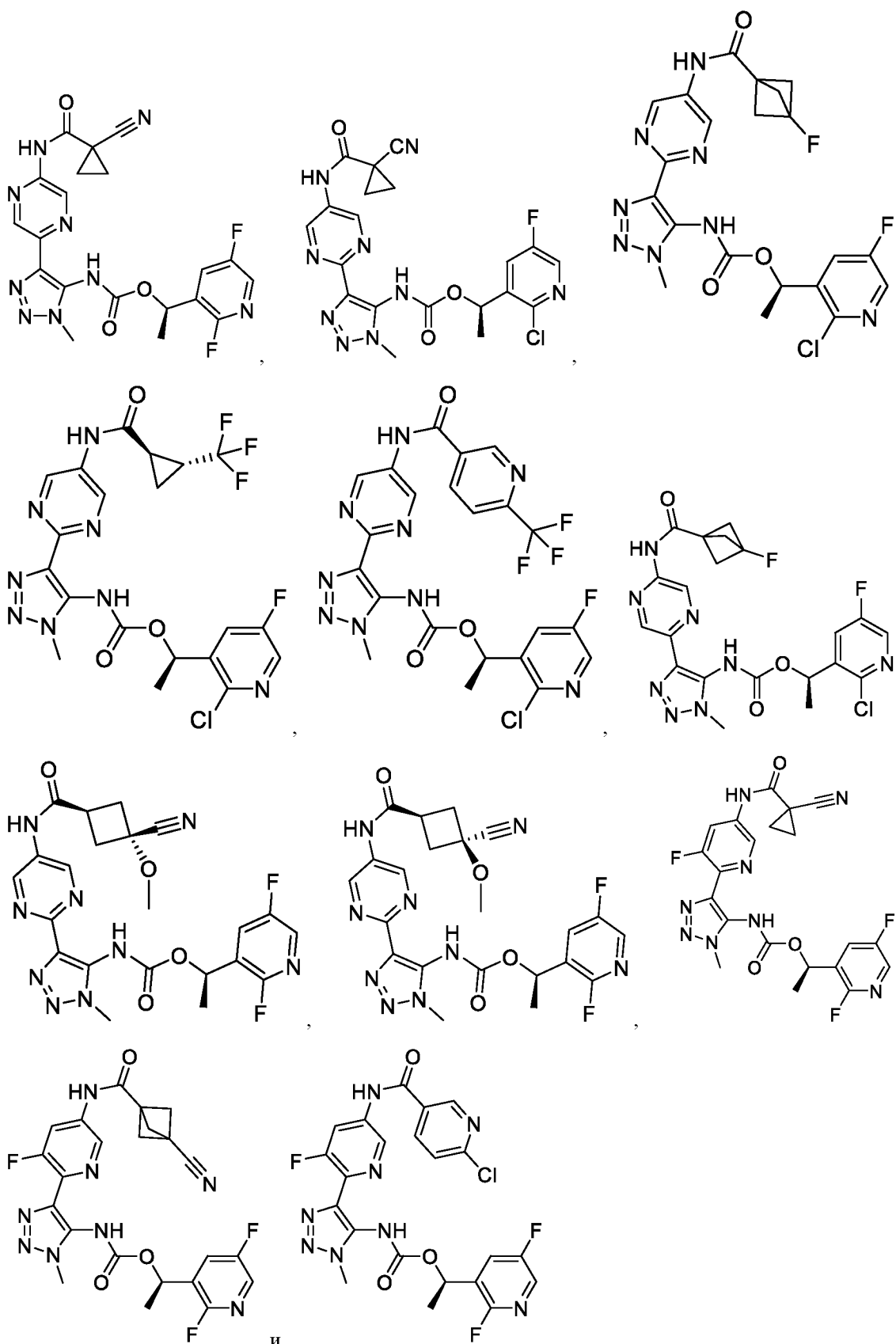






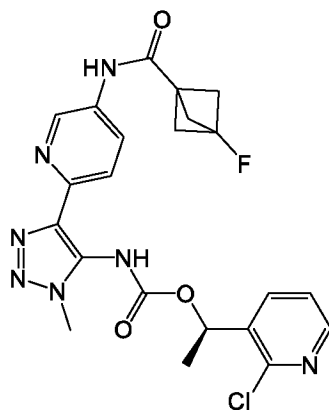




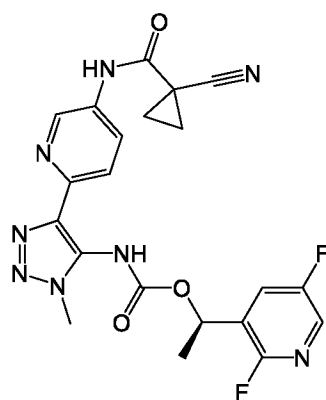


или его фармацевтически приемлемой соли.

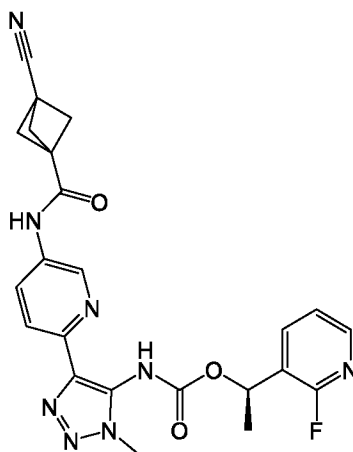
124. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



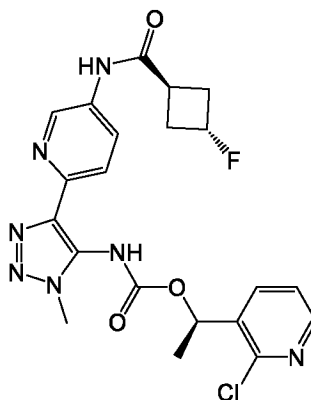
125. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



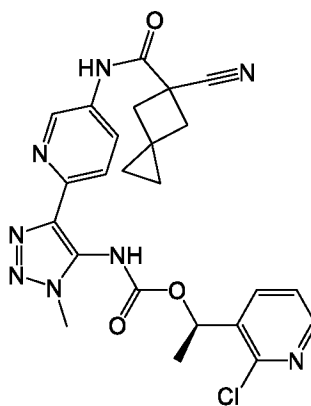
126. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



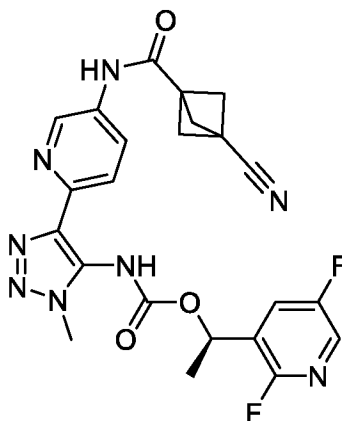
127. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



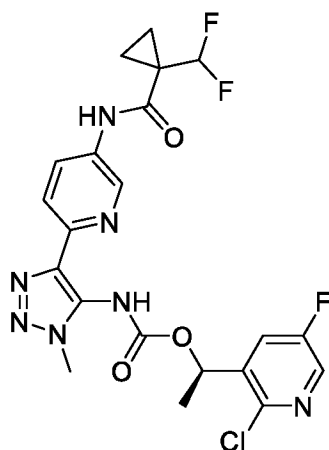
128. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



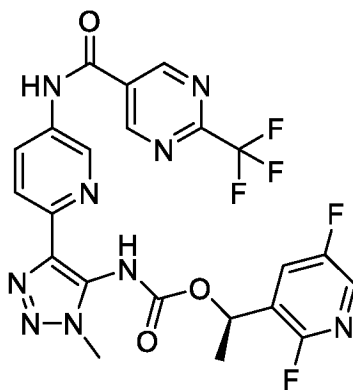
129. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



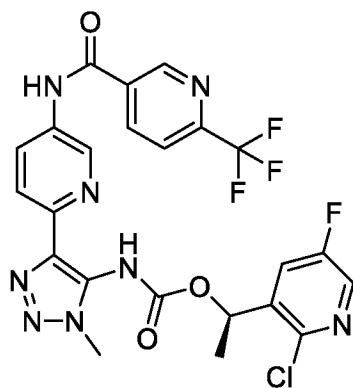
130. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



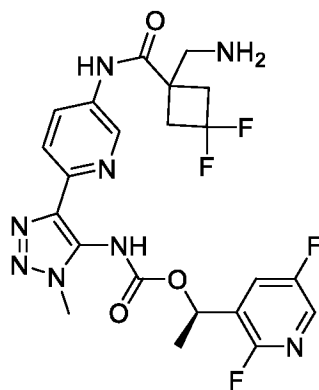
131. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



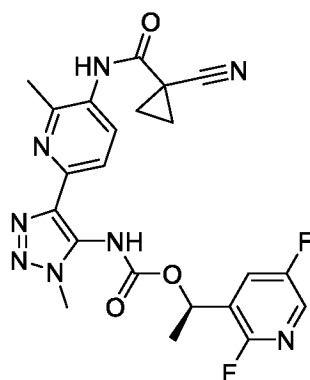
132. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



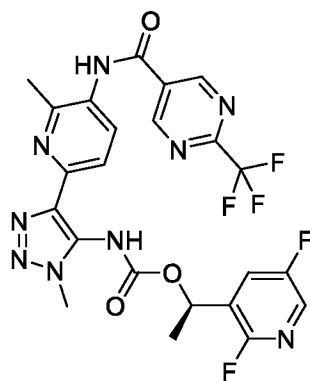
133. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



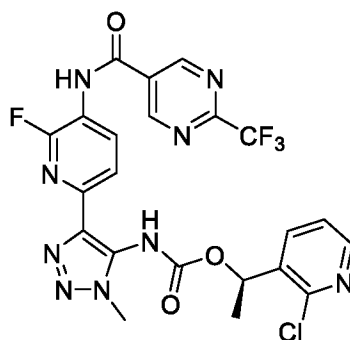
134. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



135. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



136. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение представляет собой



137. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–136 и фармацевтически приемлемый эксципиент.
138. Фармацевтическая композиция по п. 137, дополнительно содержащая дополнительный терапевтический агент.
139. Способ лечения, стабилизации или уменьшения тяжести или прогрессирования опосредованного LPAR1 заболевания или состояния, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–136 или его фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции по п. 137 или 138.
140. Способ по п. 139, причем опосредованное LPAR1 заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из заживления ран, рака, боли, респираторного расстройства, аллергического расстройства, расстройства нервной системы, сердечно-сосудистого расстройства и воспалительного расстройства.
141. Способ по п. 139, причем опосредованное LPAR1 заболевание или состояние представляет собой интерстициальное заболевание легких (ILD).
142. Способ по п. 141, причем интерстициальное заболевание легких (ILD) представляет собой неспецифический интерстициальный пневмонит (NSIP), саркоидоз, асбестоз, ILD, связанное с воздействием на рабочем месте, прогрессирующее фиброзирующее ILD, идиопатическую интерстициальную пневмонию (ИП), связанное с заболеванием соединительной ткани интерстициальное заболевание легких (CTD-ILD), ILD, ассоциированное с ревматоидным артритом, ILD, ассоциированное со склеродермой или наружный альвеолярный альвеолит.
143. Способ по п. 139, причем опосредованное LPAR1 заболевание или состояние представляет собой хроническое заболевание почек (CKD).
144. Способ по п. 143, причем CKD представляет собой комплементную гломерулопатию, мембранную гломерулопатию, поликистозную болезнь почек, IgA-нефропатию, очаговый сегментный гломерулосклероз (FSGS) или синдром Альпорта.

145. Способ по п. 139 или 140, причем опосредованное LPAR1 заболевание или состояние включает фиброз.
146. Способ по п. 145, причем фиброз представляет собой фиброз легких, фиброз почек, фиброз печени, фиброз глаза, фиброз сердца или системный склероз.
147. Способ по п. 146, причем фиброз легких представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF) или прогрессирующее фиброзное интерстициальное заболевание легких (PF-ILD).
148. Способ по п. 147, причем фиброз легких является вторичным по отношению к системному воспалительному заболеванию.
149. Способ по п. 148, причем системное воспалительное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, склеродермию, волчанку, криптогенный фиброзирующий альвеолит, индуцированный радиацией фиброз, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), склеродермию, хроническую астму, силикоз, индуцированный асбестозом легочный или плевральный фиброз, острую болезнь легких или острое дыхательное расстройство.
150. Способ по п. 149, причем фиброз почек ассоциирован с диабетической болезнью почек.
151. Способ по п. 139, причем опосредованное LPAR1 заболевание или состояние представляет собой заболевание печени.
152. Способ по п. 151, причем заболевание печени включает фиброз печени.
153. Способ по п. 151 или 152, причем заболевание печени включает неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD).
154. Способ по любому из пп. 151–153, причем заболевание печени включает стеатоз.
155. Способ по любому из пп. 151–154, причем заболевание печени включает неалкогольный стеатогепатит (NASH).
156. Способ по любому из пп. 151–155, причем заболевание печени включает цирроз печени.
157. Способ по п. 156, причем цирроз печени представляет собой компенсированный цирроз печени.
158. Способ по п. 156, причем цирроз печени представляет собой декомпенсированный цирроз печени.
159. Способ по любому из пп. 151–158, причем заболевание печени включает гепатоцеллюлярную карциному (HCC).
160. Способ по любому из пп. 151–158, причем заболевание печени включает первичный билиарный цирроз (ПБЦ) или первичный склерозирующий холангит (ПСХ).
161. Способ по любому из пп. 151–158, причем заболевание печени включает портальную гипертензию.

162. Способ по любому из пп. 139–161, причем соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.
163. Фармацевтическая композиция по п. 137 или способ по п. 162, причем дополнительный терапевтический агент представляет собой один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента.
164. Фармацевтическая композиция по п. 137 или способ по п. 162 или 163, причем дополнительный терапевтический агент включает ингибитор ацетил-КоА карбоксилазы (ACC), ингибитор регулирующей сигнал апоптоза киназы 1 (ASK-1), агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR), рыбий жир, агонист рецептора глюкагон-подобного пептида-1, агонист активируемых пролифератором пероксисом рецепторов-альфа (PPAR α) или антагонист TGF β .
165. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем ингибитор ACC представляет собой фирсокостат.
166. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем ингибитор ASK1 представляет собой селонсертиб.
167. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем агонист FXR представляет собой циклофескор.
168. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем агонист PPAR α представляет собой фибрат.
169. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем рыбий жир представляет собой икозапентэтил.
170. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем агонист рецептора GLP-1 представляет собой лираглутид или семаглутид.
171. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем антагонист TGF β представляет собой специфическое антитело к TGF β 1.
172. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем антагонист TGF β представляет собой рецептор TGF β .
173. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем дополнительный терапевтический агент включает фирсокостат и циклофескор.
174. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем дополнительные терапевтические средства включают фирсокостат и лираглутид или семаглутид.
175. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164 или 165, причем дополнительные терапевтические агенты включают фибрат или икозапентэтил.

176. Фармацевтическая композиция или способ по п. 164, причем дополнительный терапевтический агент включает цилофексор и лираглутид или семаглутид.
177. Фармацевтическая композиция по п. 137 или способ по п. 162 или 163, причем дополнительный терапевтический агент включает ингибитор VEGFR, ингибитор FGFR, ингибитор PDGFR, ингибитор аутаксина, агонист GPR84, ингибитор PASK, агонист CFTR, ингибитор JAK1, ингибитор ADAMTS5, ингибитор TOL2/3, ингибитор CTGF, ингибитор CTGF, растворимый PTX2, антитело к галектину-3, антагонист интегрин- $\alpha_V\beta_6/\alpha_V\beta_1$, ингибитор JNK1, антагонист минералокортикоидного рецептора, активатор Nrf2, ингибитор химазы, ингибитор PDE, ингибитор NOX1/4, антагонист лейкотриена/тромбоксана, ингибитор линии SLC22A12, ингибитор sGC или ингибитор ксантиноксидазы.
178. Фармацевтическая композиция по п. 137 или способ по п. 162 или 163, причем дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из нинтеданиба, пирфенидона, памревлумаба, PRM-151, GB-0139, PLN-74809, CC-90001, финеренона, BAY1142524, PCS-499, сетанаксиба, SER150, RDEA3170, пралицигуата, TMX-049, GLPG1690, GLPG1205, GLPG1972, GLPG4059, GLPG2737, GLPG3970 и филготиниба.
179. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–136 для производства лекарственного средства для лечения опосредованного LPAR1 заболевания или состояния.