

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201890329** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2018.07.31**

(51) Int. Cl. **C07D 475/10** (2006.01)  
**A61K 31/33** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2015.04.10**

---

(54) **СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ROR $\gamma$**

---

(31) **61/979,231**

(32) **2014.04.14**

(33) **US**

(62) **201691978; 2015.04.10**

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

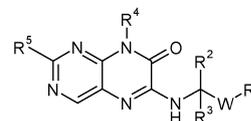
(72) Изобретатель:

**Баконий Джоанна, Брунетте Стивен  
Ричард, Коллин Делфин, Хьюз Роберт  
Оуэн, Ли Сян, Лян Шуан, Сибли  
Роберт, Тёрнер Майкл Роберт, Ву  
Лифэнь, Чжан Цян (US)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I)



(I)

где переменные, определенные здесь, пригодны для модуляции ROR $\gamma$  и лечения заболеваний, связанных с модуляцией ROR $\gamma$ . Настоящее изобретение также охватывает способы получения соединений формулы (I) и содержащие их фармацевтические препараты.

**201890329**

**A1**

**A1**

**201890329**

## СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ROR ГАММА

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

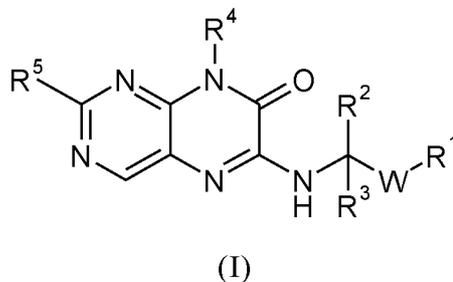
Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые модулируют активность ROR $\gamma$ , и их применению в качестве лекарственных средств.

#### 2. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ROR $\gamma$  (рецептор ретиноевой кислоты, связанный с “сиротским” рецептором гамма) (также называемый "ROR $\gamma$ t") представляет собой фактор транскрипции, принадлежащий к надсемейству стероидных рецепторов гормонов (обзор в Jetten 2006. *Adv. Dev Biol.* 16: 313-355.). ROR $\gamma$  был идентифицирован как транскрипционный фактор, который необходим для дифференцировки Т-клеток и секреции интерлейкина 17 (IL-17) из подгруппы Т-клеток, которые называются клетки Th<sub>17</sub> (Ivanov, *Cell* 2006, 126, 1121-1133). Логическое обоснование применения ROR $\gamma$  целевой терапии для лечения хронических воспалительных заболеваний основывается на новых данных, что клетки Th<sub>17</sub> и цитокин IL-17 способствуют инициации и прогрессированию патогенеза некоторых аутоиммунных заболеваний, включая псориаз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и болезнь Крона (обзор в Miossec, *Nature Drug Discovery* 2012, 11, 763-776; см. также Khan et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23 (2013), 532-536). Результаты последних клинических испытаний с нейтрализующими антителами к IL-17 и его рецептору IL-17RA (Leonardi 2012, *New England Journal of Medicine*, 366, 1190-1199; Papp 2012, *New England Journal of Medicine* 366, 1181-1189) при псориазе подчеркивают роль IL-17 в патогенезе этого заболевания. В качестве такого, ослабление секреции IL-17 из активированных Th<sub>17</sub> Т-клеток через ингибирование ROR $\gamma$  может предложить подобный терапевтический эффект.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение включает в себя новый класс гетероароматических соединений и способов для получения и использования их же, указанные соединения, имеющие общую структуру формулы (I), где группы-заместители являются такими, как определено в данном описании:



Эти соединения могут быть применены для лечения аутоиммунных и аллергических расстройств, в чем они проявляют хорошее модулирующее действие при ROR $\gamma$ .

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Используемые определения и условные обозначения

Термины, которые конкретно не определены здесь, имеют значения, которые должны быть очевидны для специалиста в данной области в свете общего описания и контекста в целом.

Как используется в данном описании, применяются следующие определения, если не указано иное:

Использование префикса C<sub>x-y</sub>, где x и y каждый представляет собой натуральное число, указывает на то, что цепная или кольцевая структура или сочетание цепной и кольцевой структуры в целом, что указано и упоминается в прямой связи, может состоять максимум из y и минимум x числа атомов углерода.

В общем, для групп, включающих две или более подгруппы, если не указано иное, последняя названная подгруппа является точкой присоединения радикала, например, заместитель "арил-C<sub>1-3</sub>-алкил" означает арильную группу, которая привязана к C<sub>1-3</sub>-алкильной группе, последняя из которых связана с ядром или с группой, к которой заместитель присоединен. Тем не менее, если связь

изображается как раз перед первым именем подгруппы, то, в первую очередь названная подгруппа является точкой присоединения радикала, например, заместитель " $-S(O)_n C_{1-6}$ алкил" означает  $C_{1-6}$ -алкильную группу, которая связана с  $S(O)_n$  группой, последняя из которых связана с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

Алкил обозначает моновалентные насыщенные углеводородные цепи, которые могут присутствовать как в прямоцепочечной (неразветвленной), так и разветвленной форме. Если алкил замещен, то замещение может происходить независимо друг от друга, посредством моно- или полизамещения в каждом случае, на всех водород-несущих атомах углерода.

Например, термин " $C_{1-5}$ алкил" включает, например  $H_3C-$ ,  $H_3C-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $H_3C-C(CH_3)_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$  и  $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ .

Дополнительные примеры алкила представляют собой метил (Me;  $-CH_3$ ), этил (Et;  $-CH_2CH_3$ ), 1-пропил (*n*-пропил; *n*-Pr;  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-пропил (*и*-Pr; *изо*-пропил;  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-бутил (*n*-бутил; *n*-Bu;  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-метил-1-пропил (*изо*-бутил; *и*-Bu;  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-бутил (*втор*-бутил; *втор*-Bu;  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-метил-2-пропил (*трет*-бутил; *т*-Bu;  $-C(CH_3)_3$ ), 1-пентил *n*-пентил;  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-пентил ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-пентил ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 3-метил-1-бутил (*изо*-пентил;  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-метил-2-бутил ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-метил-2-бутил ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,2-диметил-1-пропил (*нео*-пентил;  $-CH_2C(CH_3)_3$ ), 2-метил-1-бутил ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-гексил (*n*-гексил;  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-гексил ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-гексил ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-метил-2-пентил ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-метил-2-пентил ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-метил-2-пентил ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-метил-3-пентил ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-метил-3-пентил ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-диметил-2-бутил ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-диметил-2-бутил ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ), 2,3-диметил-1-бутил ( $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ ), 2,2-диметил-1-бутил ( $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3,3-диметил-1-бутил ( $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ ), 2-метил-1-пентил

( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-метил-1-пентил ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-гептил (*n*-гептил), 2-метил-1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил, 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-диметил-1-пентил, 2,2,3-триметил-1-бутил, 3-этил-1-пентил, 1-октил (*n*-октил), 1-нонил (*n*-нонил); 1-децил (*n*-децил) и т.д.

Под терминами пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил децил и т.д. без какого-либо дополнительного определения подразумеваются насыщенные углеводородные группы с соответствующим числом атомов углерода, где включены все изомерные формы.

Вышеуказанное определение также применяется, если алкил является частью другой алкильной (объединенной) группы, такой, как например.  $\text{C}_{x-y}$ алкиламино или  $\text{C}_{x-y}$ алкокси.

В отличие от алкила, алкенил, когда его используют отдельно или в комбинации, состоит, по меньшей мере, из двух атомов углерода, где, по меньшей мере, два соседних атома углерода соединены друг с другом двойной связью С-С и атом углерода может быть только частью одной двойной связи С-С. Если в алкиле, как определено выше, есть, по меньшей мере, два атома углерода, два атома водорода на соседних атомах углерода, формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, образуется соответствующий алкенил.

Алкенил может необязательно присутствовать в цис- или транс или E или Z ориентации по отношению к двойной связи(ям).

В отличие от алкила, алкинил, при использовании отдельно или в комбинации, состоит, по меньшей мере, из двух атомов углерода, где, по меньшей мере, два соседних атома углерода соединены между собой тройной связью С-С. Если в алкиле, как определено выше, есть, по меньшей мере, два атома углерода, два атома водорода в каждом случае при соседних атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются, чтобы сформировать еще две связи, и формируется соответствующий алкинил.

Галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил), при использовании отдельно или в комбинации, является производным от ранее определенного алкила (алкенил,

алкинил) путем замены одного или более атомов водорода в углеводородной цепи, независимо друг от друга с помощью атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. Если галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) должен быть дополнительно замещен, то замена может происходить независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех водород-несущих атомах углерода.

Примеры галогеналкила (галогеналкенил, галогеналкинил) представляют собой  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CHFCH}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}=\text{CF}_2$ ,  $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$  и т.д.

Галоген относится к атомам фтора, хлора, брома и/или йода.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к неароматическому от 3 до 12-членному (но предпочтительно, от 3 до 6-членному) моноциклическому карбоциклическому радикалу или неароматическому от 6 до 10-членному конденсированному бициклическому, мостиковому бициклическому пропеллану или спироциклическому карбоциклическому радикалу.  $\text{C}_{3-12}$  циклоалкил может быть или насыщенным или частично ненасыщенным, и карбоцикл может быть присоединен любым атомом цикла, что приводит к образованию стабильной структуры. Неограничивающие примеры от 3 до 10-членных моноциклических карбоциклов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептанил, циклогептенил, и циклогексанон.

Неограничивающие примеры от 6 до 10-членных конденсированных бициклических карбоциклических радикалов включают бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, и бицикло[4.4.0]деканил (декагидронафталенил). Неограничивающие примеры от 6 до 10-членных мостиковых бициклических карбоциклических радикалов включают бицикло[2.2.2]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, и бицикло[3.2.1]октанил. Неограничивающие примеры от 6 до 10-членных пропеллановых карбоциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, [1.1.1]пропеллан,

[3.3.3]пропеллан и [3.3.1]пропеллан. Неограничивающие примеры от 6 до 10-членных спироциклических карбоциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, спиро[3,3]гептанил, спиро[3,4]октанил и спиро[4,4]гептанил.

Термин "гетероциклил", используемый отдельно или в комбинации, относится к гетероциклической кольцевой системе, которая содержит 2-10 атомов углерода и от одного до четырех атомов кольцевых гетероатомов, выбранных из NH, NR', кислорода и серы, где R' представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил и включает в себя стабильный неароматический 4-8-членный моноциклический гетероциклический радикал или стабильный неароматический от 6 до 11-членный конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклический радикал. Гетероцикл может быть либо полностью насыщенным или частично ненасыщенным. В одном варианте осуществления гетероцикл представляет собой C<sub>3-6</sub> гетероцикл, т.е., содержащий от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Неограничивающие примеры неароматических моноциклических гетероциклических радикалов включают тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиранил, тетрагидропиранил, диоксанил, тиоморфолинил, 1,1-диоксо-1-лямбда<sub>6</sub>-тиоморфолинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и азепинил. Неограничивающие примеры неароматических от 6 до 11-членных конденсированных бициклических радикалов включают октагидроиндолил, октагидробензофуранил и октагидробензотиофенил. Неограничивающие примеры неароматических от 6 до 11-членных мостиковых бициклических радикалов включают 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, и 3-азабицикло[3.2.1]октанил. Неограничивающие примеры неароматических от 6 до 11-членных спироциклических гетероциклических радикалов включают 7-аза-спиро[3,3]гептанил, 7-спиро[3,4]октанил, и 7-аза-спиро[3,4]октанил. Сера и азот могут необязательно присутствовать во всех возможных стадиях окисления (сера → сульфоксид -SO-, сульфон -SO<sub>2</sub>-; азот → N-оксид).

Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации, относится к ароматическому углеводородному кольцу, содержащему от шести до четырнадцати атомов углерода в кольце (например, C<sub>6-14</sub> арил, предпочтительно C<sub>6-10</sub> арил). Термин C<sub>6-14</sub> арил включает моноциклические кольца, конденсированные кольца и

бициклические кольца, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим. Неограничивающие примеры из C<sub>6-14</sub> арилов включают фенил, инданил, инденил, бензоциклобутанил, дигидронафтил, тетрагидронафтил, нафтил, бензоциклогептанил и бензоциклогептенил.

Используемый в данном описании термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, относится к гетероароматической кольцевой системе, содержащей 2-10 атомов углерода и 1-4 атомов гетероатомов в кольце, выбранный из N, NH, NR', O и S, где R' представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил и содержит ароматические от 5 до 6-членные моноциклические гетероарилы и ароматические от 7 до 11-членные гетероарильные или бициклические конденсированные кольца, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим. Неограничивающие примеры от 5 до 6-членных моноциклических гетероарильных колец включают фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, пиранил, тиазолил, пиразолил, пирролил, имидазолил, тетразолил, триазолил, тиенил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, и пуринил. Неограничивающие примеры от 7 до 11-членных гетероарильных или бициклических конденсированных колец включают бензимидазолил, 1,3-дигидробензоимидазол-2-он, хинолинил, дигидро-2H-хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, индазолил, тиено[2,3-d]пиримидинил, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензофуранил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиазолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, и имидазо[4,5-b]пиридинил. Сера и азот могут необязательно присутствовать во всех возможных стадиях окисления (сера → сульфоксид -SO-, сульфон -SO<sub>2</sub>-; азот → N-оксид).

Соединения согласно настоящему изобретению, представляют собой только те, которые предполагаются быть химически стабильными, как будет понятно специалистам в данной области. Например, соединение, которое будет иметь "подвешенную валентность", или карбанион не являются соединениями, рассматриваемыми в способах изобретения, описанных в данном документе.

Если специально не указано, по всему тексту описания и прилагаемой формулы изобретения, данная химическая формула или название охватывает таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например,

энантиомеры, диастереомеры, изомеры E/Z и т.д.) и их рацематы, а также смеси газов в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смесей диастереоизомеров или смесей любых из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, в том числе их фармацевтически приемлемые соли, и соответствующие им несольватированные, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное.

Соединения согласно настоящему изобретению также включают свои меченные изотопами формы. Меченная изотопами форма активного агента комбинации согласно настоящему изобретению идентична указанному активному агенту, но факт в том, что один или более атомов указанного активного агента был замещен атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, которое отличается от атомной массы или массового числа, указанного атома, который обычно встречается в природе. Примеры изотопов, которые легко доступны коммерчески и которые могут быть включены в качестве активного агента комбинации согласно настоящему изобретению в соответствии с хорошо известными методиками, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Активный агент комбинации согласно настоящему изобретению, его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль любого из них, которая содержит один или несколько из указанных выше изотопов и/или другие изотопы других атомов, предусматривается в пределах объема настоящего изобретения.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в пределах объема с медицинской точки зрения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических и органических кислот и оснований. Примеры подходящих кислот включают

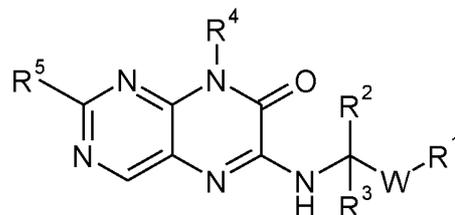
хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-п-серную, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-серную и бензолсульфоновую кислоты. Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, в то время как сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы при получении солей, пригодных в качестве промежуточных продуктов при получения соединений и их фармацевтически приемлемых солей с кислотами. Также их фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами из металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (также см. Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены с помощью реакции свободной кислоты или основания этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, таком как простой эфир, этил ацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смеси.

Под терапевтически эффективным количеством соединения для целей настоящего изобретения подразумевается количество вещества, которое способно лечить симптомы болезни или облегчить эти симптомы, или которые продлевают выживание пациента, которого лечат.

### **Варианты осуществления изобретения**

Общий вариант осуществления настоящего изобретения направлен на соединение формулы (I) ниже:



(I)

где:

 $R^1$  представляет собой:

–CN;

–S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>;–S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;–S(O)(NR<sup>9</sup>)R<sup>6</sup>;–N(R<sup>9</sup>)C(O)R<sup>6</sup>;–N(R<sup>9</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>;–N(R<sup>9</sup>)S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>;–C(O)OR<sup>9</sup>;–C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; или–C(O)R<sup>9</sup>; или $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  или  $R^9$  от  $R^1$  могут быть циклизированы на W, чтобы образовать

кольцо; и

 $R^2$  и  $R^3$  каждый независимо представляет собой:

(A) –H;

(B) C<sub>1-3</sub> алкил необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами,

выбранными из следующих:

a) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;b) –OR<sup>9</sup>;

c) –CN;

d) –CF<sub>3</sub>;

e) -галоген;

f) –C(O)OR<sup>9</sup>;g) –C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;h) –S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>; иi) –S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; или(C) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;(D) C<sub>3-6</sub> гетероциклил; или

$R^2$  и  $R^3$  взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$  карбоциклическое кольцо; или

$R^2$  и  $R^3$  взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$  гетероциклическое кольцо; или

$R^2$  или  $R^3$  могут быть циклизированы на W, чтобы образовать кольцо;

$R^4$  представляет собой:

(A)  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- b)  $C_{3-6}$  гетероциклил;
- c)  $-OR^9$ ;
- d)  $-CN$ ;
- e)  $-S(O)_nR^9$ ;
- f) -галоген; и
- g)  $-CF_3$ ; или

(B)  $C_{3-12}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{1-6}$  алкил;
- b)  $-OR^9$ ;
- c)  $-CN$ ;
- d)  $-S(O)_nR^9$ ;
- e) -галоген; и
- f)  $-CF_3$ ; или

(C) арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{1-6}$  алкил;
- b)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- c)  $-OR^9$ ;
- d)  $-CN$ ;
- e)  $-S(O)_nR^9$ ;
- f) -галоген; и

g)  $-\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^5$  представляет собой арил, гетероарил, гетероциклил или  $\text{C}_{3-12}$  циклоалкил, каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

(A)  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил или  $\text{C}_{3-6}$  гетероциклил, каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;

b)  $\text{C}_{3-6}$  гетероциклил;

c)  $-\text{OR}^9$ ;

d)  $-\text{CN}$ ;

e)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$

f)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ ;

g) -галоген; и

h)  $-\text{CF}_3$ ; или

(B)  $-\text{OR}^9$ ;

(C)  $-\text{CN}$ ;

(D)  $-\text{CF}_3$ ;

(E) -галоген;

(F)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$ ;

(G)  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ ; и

(H)  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ;

$\text{W}$  представляет собой арил, гетероарил, гетероциклил,  $\text{C}_{3-12}$  циклоалкил, или алкинил, каждый необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

b)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;

c)  $-\text{OR}^9$ ;

d)  $-\text{CN}$ ;

e)  $-\text{CF}_3$ ;

f) -галоген;

g)  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ;

h)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ; и

i)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ ;

$\text{R}^6$  является выбранным из следующих:

(A)  $-\text{OH}$ ;

(B)  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;

b)  $-\text{OR}^9$ ;

c)  $-\text{CN}$ ;

d)  $-\text{CF}_3$ ; и

e) -галоген;

(C)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил; и

(D)  $-\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  являются независимо выбранными из следующих:

(A)  $-\text{H}$ ;

(B)  $\text{C}_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;

b)  $-\text{OR}^9$ ;

c)  $-\text{CN}$ ;

d) -галоген; и

(C)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил; или

$\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное кольцо с 3-6 атомами углерода, где один атом углерода в указанном насыщенном кольце может быть необязательно замещен с помощью  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^9-$  или  $-\text{S}(\text{O})_n-$ ;

$\text{R}^9$  является выбранным из следующих:

(A)  $-\text{H}$ ;

(B)  $\text{C}_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;

- b)  $-\text{OR}^9$ ;
- c)  $-\text{CN}$ ;
- d)  $-\text{CF}_3$ ; и
- e) -галоген; или

(C)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил; и

n представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительные под-варианты осуществления в различных определениях заместителей, включают в себя следующие:

### **Варианты осуществления $\text{R}^1$ группы**

(1)  $\text{R}^1$  представляет собой:

- $-\text{CN}$ ,
- $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6$ ,
- $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^7\text{R}^8$ ;
- $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6$ ; или
- $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^6$ ; и

где:

$\text{R}^6$  представляет собой:

(A)  $\text{C}_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;
- b)  $-\text{OR}^9$ ; и
- c)  $-\text{CN}$ ; или

(B)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;

$\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  каждый независимо представляет собой:

(A)  $-\text{H}$ ; или

(B)  $\text{C}_{1-3}$  алкил; и

$\text{R}^9$  является выбранным из;

(A)  $-\text{H}$ ;

(B)  $\text{C}_{1-3}$  алкил; или

(C) C<sub>3-6</sub>циклоалкил; и  
n представляет собой 1 или 2.

(2) R<sup>1</sup> представляет собой:

-S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>,  
-S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, или  
-S(O)(NH)R<sup>6</sup>; и

где:

R<sup>6</sup> представляет собой:

(A) C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a) C<sub>3-6</sub>циклоалкил;
- b) -OR<sup>9</sup>; и
- c) -CN; или

(B) C<sub>3-6</sub>циклоалкил;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> каждый независимо представляет собой:

(A) -H; или

(B) C<sub>1-3</sub> алкил; и

R<sup>9</sup> является выбранным из следующих:

(A) -H;

(B) C<sub>1-3</sub> алкил; или

(C) C<sub>3-6</sub> циклоалкил; и

n представляет собой 1 или 2.

(3) R<sup>1</sup> представляет собой -S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> или -S(O)(NH)R<sup>6</sup>; и

R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил; и

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> каждый независимо представляет собой:

(A) -H; или

(B) C<sub>1-3</sub> алкил; и

n представляет собой 2.

**Варианты осуществления R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> групп**

(1) R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

(A) –H;

(B) C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;

b) –OR<sup>9</sup>; или

c) -галоген; и

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub> карбоциклическое кольцо; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub> гетероциклическое кольцо; и

R<sup>9</sup> является выбранным из следующих:

(A) –H; и

(B) C<sub>1-3</sub> алкил.

(2) R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

(A) –H; и

(B) C<sub>1-3</sub> алкил;

(3) R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой H.

**Варианты осуществления R<sup>4</sup> группы**

(1) R<sup>4</sup> представляет собой:

(A) C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;

b) 4, 5 или 6-членный гетероциклил;

c) –OR<sub>9</sub>;

d) –CN;

e) –галоген; и

f)  $-\text{CF}_3$ ; или

(B)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

b)  $-\text{OR}^9$ ;

c)  $-\text{CN}$ ;

d) -галоген; и

e)  $-\text{CF}_3$ ; и

где один углерод в указанном  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкиле может быть необязательно заменен на  $-\text{O}-$ ;

(C) фенил; или

(D) 4, 5 или 6-членный гетероцикл;

$\text{R}^9$  является выбранным из следующих:

(A)  $-\text{H}$ ; и

(B)  $\text{C}_{1-3}$  алкил.

(2)  $\text{R}^4$  представляет собой:

(A)  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;

b) 4, 5, или 6-членный гетероцикл;

c)  $-\text{OR}^9$ ;

d)  $-\text{CN}$ ;

e) -галоген; и

f)  $-\text{CF}_3$ ; или

(B)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

b)  $-\text{OR}^9$ ;

c)  $-\text{CN}$ ;

d) -галоген; и

е)  $-\text{CF}_3$ ; или

(С) фенил; или

(D) 5 или 6-членный гетероцикл; и

$\text{R}^9$  представляет собой  $\text{C}_{1-3}$  алкил.

(3)  $\text{R}^4$  представляет собой:

(A)  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, галогена,  $-\text{CF}_3$ , и  $\text{C}_{1-3}$  алкокси; или

(B)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{CF}_3$ , и галогена; или

(C) 5-членный гетероцикл.

### **Варианты осуществления $\text{R}^5$ группы**

(1)  $\text{R}^5$  представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

b)  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;

c)  $-\text{OR}^9$ ;

d)  $-\text{CN}$ ;

e)  $-\text{CF}_3$ ;

f) -галоген; и

g)  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ; и

$\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  каждый независимо представляет собой выбранный из:

(A)  $-\text{H}$ ; и

(B)  $\text{C}_{1-3}$  алкил.

(2)  $\text{R}^5$  представляет собой:

(A) фенил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

- b) C<sub>3-6</sub>циклоалкил;
- c) -OR<sup>9</sup>;
- d) -CN;
- e) -CF<sub>3</sub>; и
- f) -галоген; или

(B) 5 или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a) C<sub>1-6</sub> алкил;
- b) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;
- c) -OR<sup>9</sup>;
- d) -CN;
- e) -CF<sub>3</sub>;
- f) -галоген; и
- g) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; и

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

- (A) -H; и
- (B) C<sub>1-3</sub> алкил.

(3) R<sup>5</sup> представляет собой пиридинил или пиримидинил, каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a) C<sub>1-6</sub> алкил;
- b) C<sub>3-6</sub>циклоалкил;
- c) -OR<sup>9</sup>;
- d) -CF<sub>3</sub>; и
- e) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; и

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

- (A) -H;
- (B) C<sub>1-3</sub> алкил; и
- R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил.

(4)  $R^5$  представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{1-3}$  алкил;
- b)  $C_{3-5}$  циклоалкил;
- c)  $C_{1-3}$  алкокси; и
- d)  $-CF_3$ .

#### **Варианты осуществления W группы**

(1) W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиперидинил, пиперизинил, пиразинил или  $C_{3-12}$  циклоалкил, каждый необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{1-6}$  алкил;
- b)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- c)  $-OR^9$ ;
- d)  $-CN$ ;
- e)  $-CF_3$ ;
- f) -галоген;
- g)  $-NR^7R^8$
- h)  $-C(O)OR^9$ ; и
- i)  $-C(O)N(R^9)_2$ ;

$R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  каждый является выбранным из следующих:

- (A)  $-H$ ; и
- (B)  $C_{1-3}$  алкил.

(2) W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил или пиперидинил.

Дополнительные варианты осуществления включают в себя любые возможные комбинации вышеуказанных под-вариантов осуществления для  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , и W.

**Дополнительные субгенерические варианты осуществления формулы (I)**

Дополнительные субгенерические варианты осуществления формулы (I) выше включают:

(1) Соединение формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$R^1$  представляет собой:



$R^2$  и  $R^3$  каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

(A)  $-H$ ; и

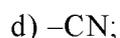
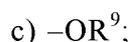
(B)  $C_{1-3}$  алкил;

$R^4$  представляет собой:

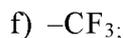
(A)  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

a)  $C_{3-6}$  циклоалкил;

b) 4, 5, или 6-членный гетероциклил;

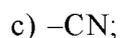
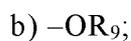


e) -галоген; и

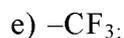


(B)  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a)  $C_{1-6}$  алкил;



d) -галоген; и



(C) фенил; или

(D) 5 или 6-членный гетероциклил;

$R^5$  представляет собой:

(A) фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a) C<sub>1-6</sub> алкил;
- b) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;
- c) –OR<sup>9</sup>;
- d) –CN;
- e) –CF<sub>3</sub>; и
- f) -галоген; или

(B) пиридинил или пиримидинил, каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a) C<sub>1-6</sub> алкил;
- b) C<sub>3-6</sub>циклоалкил;
- c) –OR<sup>9</sup>;
- d) –CN;
- e) –CF<sub>3</sub>;
- f) -галоген; и
- g) –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; и

W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиперидинил или C<sub>3-12</sub> циклоалкил, каждый необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a) C<sub>1-6</sub> алкил;
- b) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;
- c) –OR<sup>9</sup>;
- d) –CN;
- e) –CF<sub>3</sub>;
- f) -галоген;
- g) –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>
- h) –C(O)OR<sup>9</sup>; и
- i) –C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> представляет собой:

(A) C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;
- b) –OR<sup>9</sup> и
- c) –CN; или

(B) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> каждый независимо представляет собой:

(A) –H; или

(B) C<sub>1-3</sub> алкил; и

n представляет собой 2.

(2) Соединение формулы (I) как описано выше, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sup>1</sup> представляет собой –S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> или –S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; и

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой H;

R<sup>4</sup> представляет собой:

(A) C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из C<sub>3-6</sub> циклоалкила, –CF<sub>3</sub>, и C<sub>1-3</sub> алкокси; или

(B) C<sub>3-6</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из C<sub>1-6</sub> алкила, –CN, и галогена; или

(C) 5-членный гетероцикл;

R<sup>5</sup> представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a) C<sub>1-6</sub> алкил;
- b) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;
- c) –OR<sup>9</sup>;
- d) –CF<sub>3</sub>; и
- e) –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил или пиперидинил;

R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> каждый независимо представляет собой:

(A) –H; или

(B) C<sub>1-3</sub> алкил; и

n представляет собой 2.

(3) Соединение формулы (I), как описано непосредственно выше в (2), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sup>5</sup> представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

a) C<sub>1-3</sub> алкил;

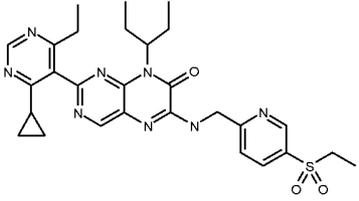
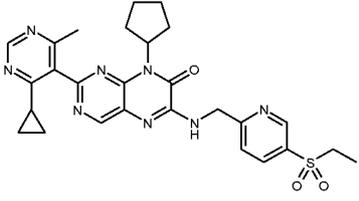
b) C<sub>3-5</sub> циклоалкил; и

c) C<sub>1-3</sub> алкокси; и

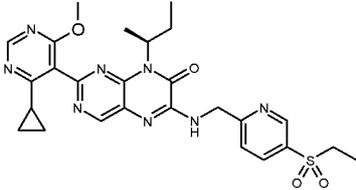
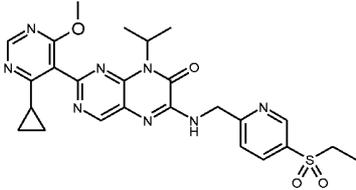
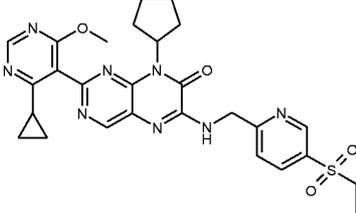
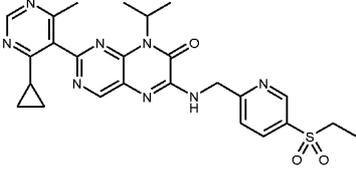
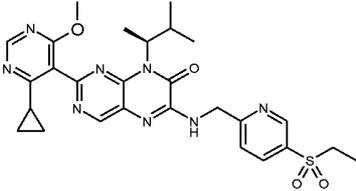
W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил или пиперидинил.

Конкретные соединения, подпадающие под объем настоящего изобретения, включают соединения, представленные в следующей **Таблице I**, или их фармацевтически приемлемые соли:

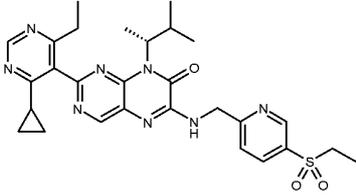
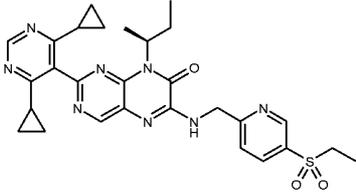
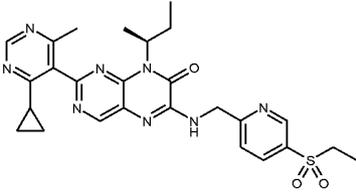
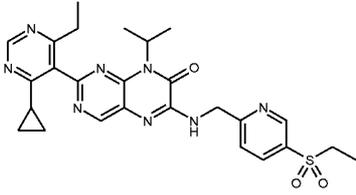
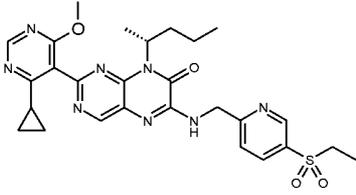
**Таблица 1**

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | <i>m/z</i><br>[M+H] <sup>+</sup> | <i>m/z</i><br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| 1      |  | 1.09     | 563.7                            |                                  | A              |
| 2      |  | 0.98     | 547.4                            |                                  | A              |

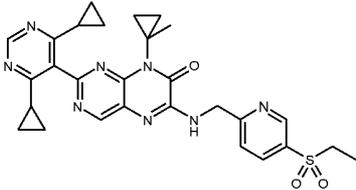
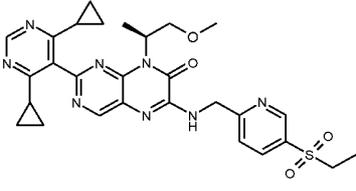
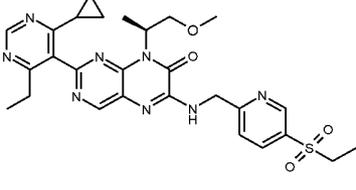
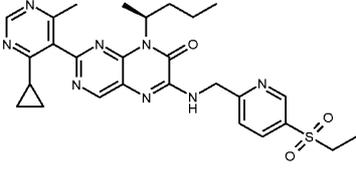
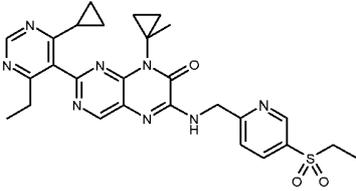
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 3      |           | 1.05     | 561.4                       |                             | A              |
| 4      |           | 1.08     | 565.5                       |                             | A              |
| 5      |           | 1.08     | 563.4                       |                             | A              |
| 6      |           | 1.05     | 549.3                       |                             | A              |
| 7      |           | 1.14     | 575.4                       |                             | A              |

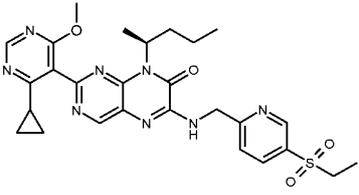
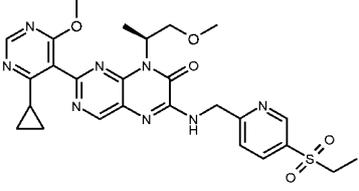
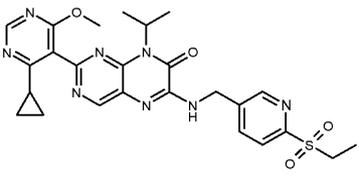
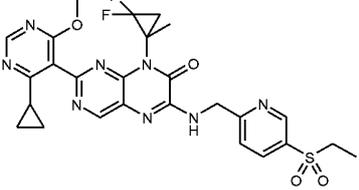
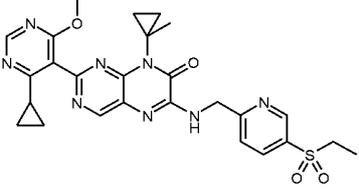
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 8      |    | 1.01     | 551.4                       |                             | A              |
| 9      |    | 1.03     | 537.2                       |                             | A              |
| 10     |   | 1.04     | 563.4                       |                             | A              |
| 11     |  | 0.91     | 521.4                       |                             | A              |
| 12     |  | 1.07     | 565.4                       |                             | A              |

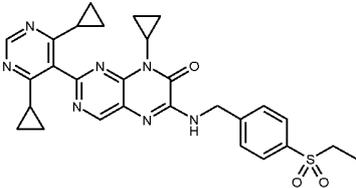
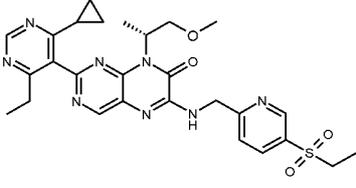
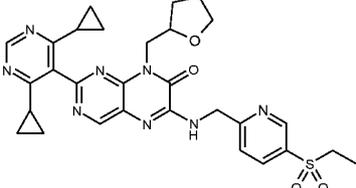
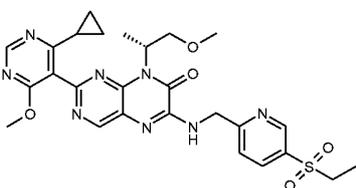
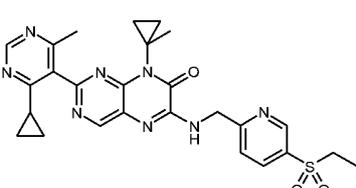
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 13     |           | 1.11     | 573.4                       |                             | A              |
| 14     |           | 1.01     | 520.3                       |                             | A              |
| 15     |           | 1.02     | 547.4                       |                             | A              |
| 16     |           | 1.15     | 575.4                       |                             | A              |
| 17     |           | 1.01     | 551.4                       |                             | A              |

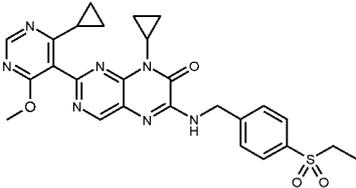
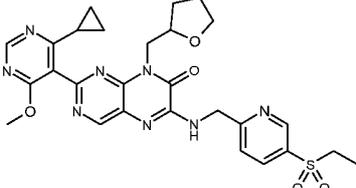
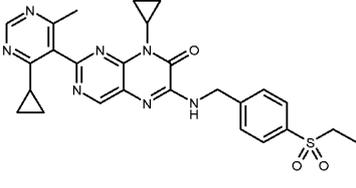
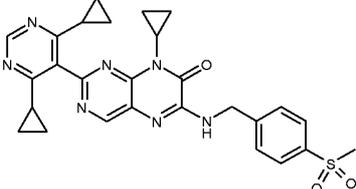
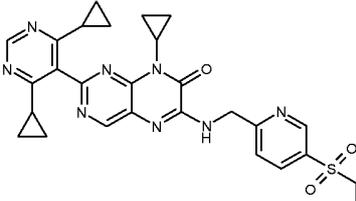
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 18     |    | 1.07     | 563.4                       |                             | A              |
| 19     |    | 1.12     | 561.3                       |                             | A              |
| 20     |   | 0.99     | 535.2                       |                             | A              |
| 21     |  | 0.97     | 535.4                       |                             | A              |
| 22     |  | 1.09     | 565.3                       | 563.3                       | A              |

| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 23     |           | 1.14     | 547.4                       |                             | A              |
| 24     |           | 1.07     | 565.4                       |                             | A              |
| 25     |           | 1.14     | 575.4                       |                             | A              |
| 26     |           | 1.03     | 536.2                       |                             | A              |
| 27     |           | 1.03     | 549.2                       | 547.1                       | A              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 28     |    | 2.06     | 559.4                       | 557.4                       | В              |
| 29     |    | 0.97     | 577.4                       |                             | А              |
| 30     |   | 0.91     | 565.4                       |                             | А              |
| 31     |  | 1.03     | 549.2                       | 547.0                       | А              |
| 32     |  | 1.89     | 547.4                       | 545.4                       | В              |

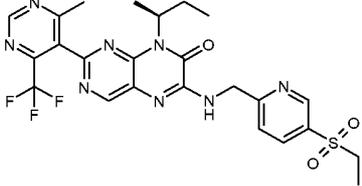
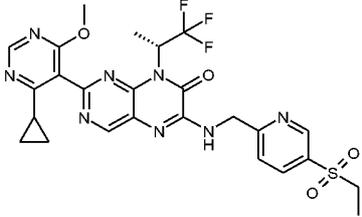
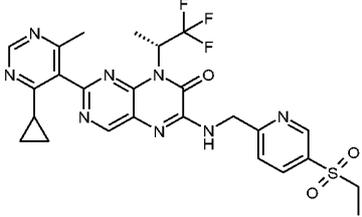
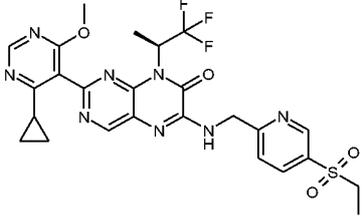
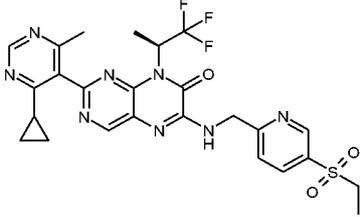
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 33     |    | 1.09     | 565.3                       | 563.3                       | A              |
| 34     |    | 0.90     | 567.4                       |                             | A              |
| 35     |   | 1.05     | 537.2                       |                             | A              |
| 36     |  | 0.93     | 585.3                       | 583.3                       | A              |
| 37     |  | 1.85     | 549.4                       | 547.4                       | B              |

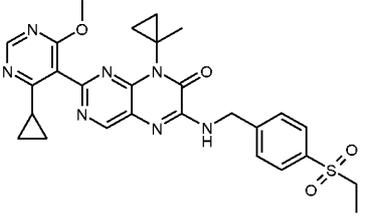
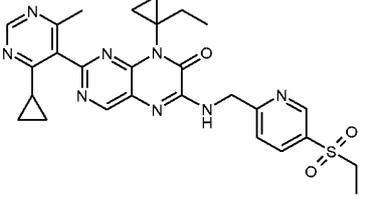
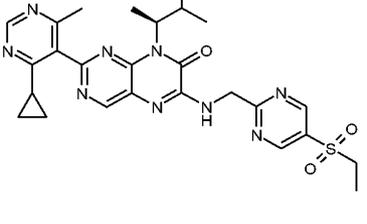
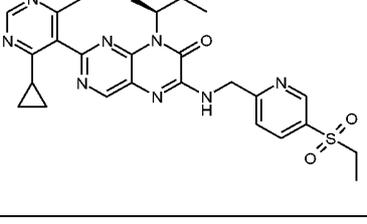
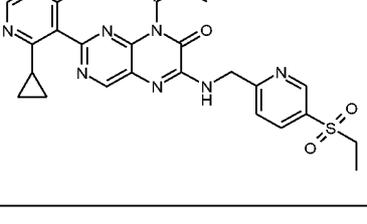
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 38     |    | 2.06     | 544.4                       | 542.4                       | В              |
| 39     |    | 0.91     | 565.4                       |                             | А              |
| 40     |   | 0.94     | 589.4                       |                             | А              |
| 41     |  | 0.90     | 567.4                       |                             | А              |
| 42     |  | 2.08     | 559.4                       | 557.4                       | В              |

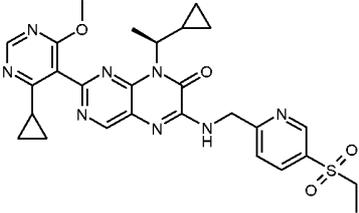
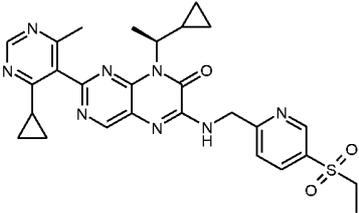
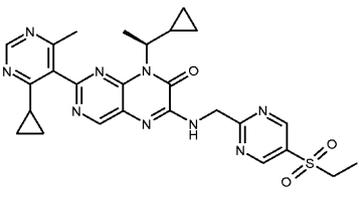
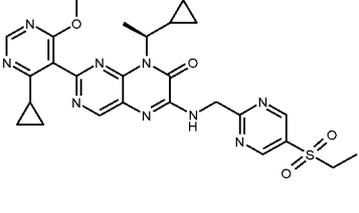
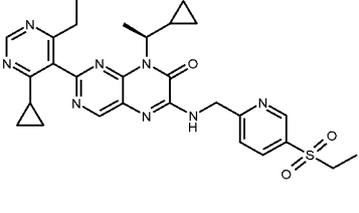
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 43     |    | 1.81     | 534.4                       | 532.4                       | В              |
| 44     |    | 0.86     | 579.4                       |                             | А              |
| 45     |   | 1.67     | 518.4                       | 516.4                       | В              |
| 46     |  | 1.89     | 530.4                       | 528.4                       | В              |
| 47     |  | 0.85     | 545.1                       | 543.2                       | А              |

| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 48     |           | 0.99     | 555.3                       |                             | A              |
| 49     |           | 0.94     | 521.1                       |                             | A              |
| 50     |           | 0.82     | 560.3                       | 558.4                       | A              |
| 51     |           | 0.85     | 544.7                       | 543.1                       | A              |
| 52     |           | 1.01     | 548.8                       |                             | A              |

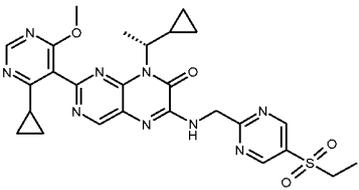
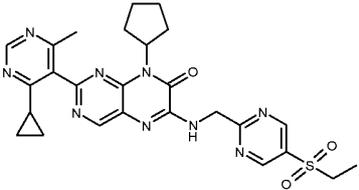
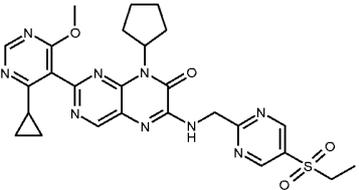
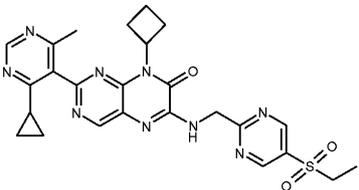
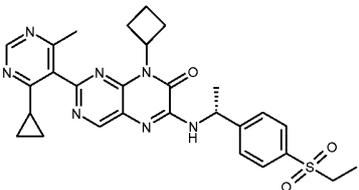
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 53     |           | 1.01     | 549.9                       |                             | A              |
| 54     |           | 0.94     | 532.8                       |                             | A              |
| 55     |           | 0.97     | 577.4                       |                             | A              |
| 56     |           | 1.96     | 532.1                       | 530.1                       | B              |
| 57     |           | 2.17     | 546.1                       | 544.1                       | B              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 58     |    | 1.03     | 563.1                       |                             | A              |
| 59     |    | 1.01     | 591.1                       | 589                         | A              |
| 60     |   | 0.95     | 575.2                       | 573                         | A              |
| 61     |  | 1.02     | 591.2                       | 589                         | A              |
| 62     |  | 0.96     | 575.1                       | 573                         | A              |

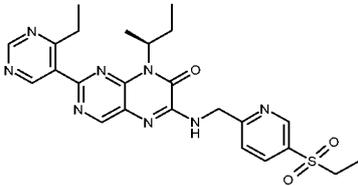
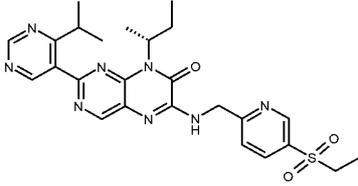
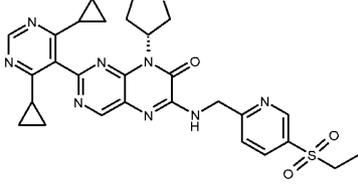
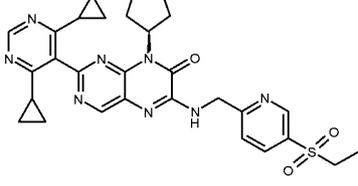
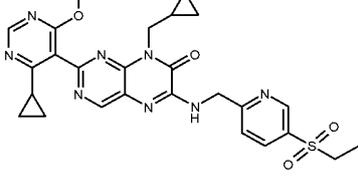
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 63     |    | 2.13     | 548.0                       | 546.0                       | В              |
| 64     |    | 1.97     | 546.8                       | 545.1                       | В              |
| 65     |   | 1.01     | 550.0                       |                             | А              |
| 66     |  | 1.02     | 548.9                       |                             | А              |
| 67     |  | 1.02     | 548.9                       |                             | А              |

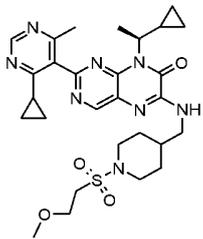
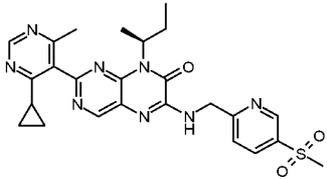
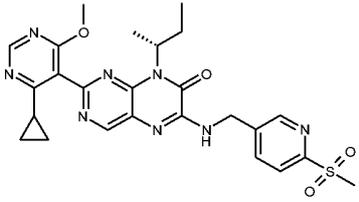
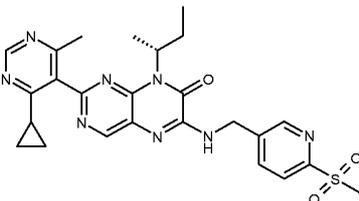
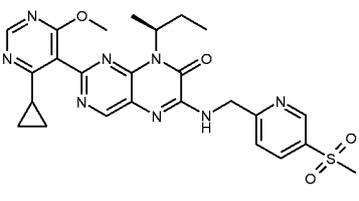
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 68     |    | 1.04     | 563.0                       |                             | A              |
| 69     |    | 0.98     | 547.3                       |                             | A              |
| 70     |   | 0.98     | 548.0                       |                             | A              |
| 71     |  | 1.04     | 564.0                       |                             | A              |
| 72     |  | 1.05     | 560.8                       |                             | A              |

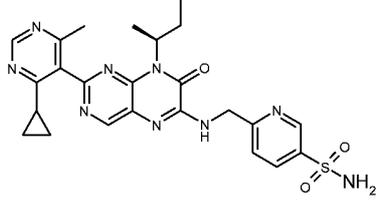
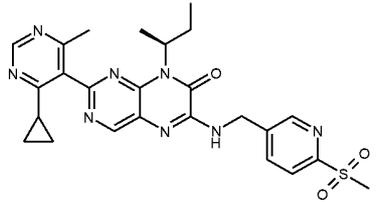
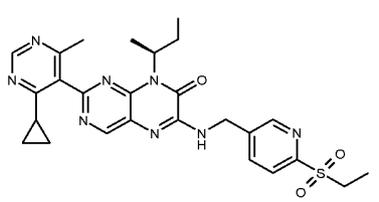
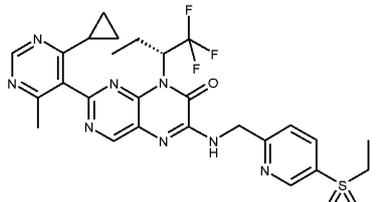
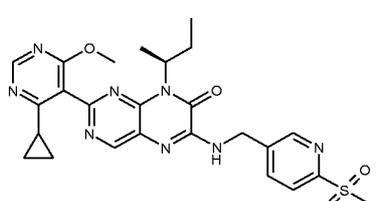
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 73     |           | 1.05     | 573.0                       |                             | A              |
| 74     |           | 1.05     | 563.0                       |                             | A              |
| 75     |           | 0.98     | 546.7                       |                             | A              |
| 76     |           | 1.11     | 568.8                       |                             | A              |
| 77     |           | 0.97     | 547.7                       |                             | A              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 78     |    | 1.04     | 563.8                       |                             | A              |
| 79     |    | 0.99     | 547.7                       |                             | A              |
| 80     |   | 1.05     | 563.7                       |                             | A              |
| 81     |  | 0.94     | 533.8                       |                             | A              |
| 82     |  | 1.07     | 545.8                       |                             | A              |

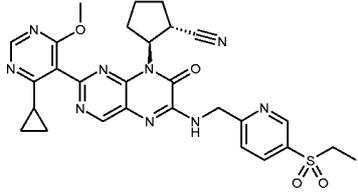
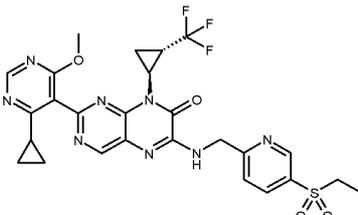
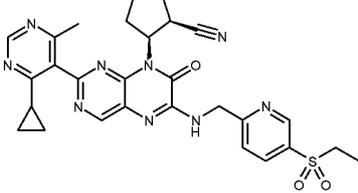
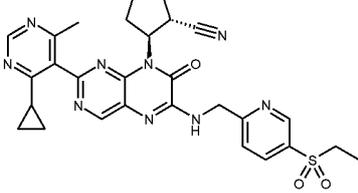
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 83     |           | 1.07     | 545.9                       |                             | A              |
| 84     |           | 0.97     | 535.2                       |                             | A              |
| 85     |           | 1.04     | 549.2                       |                             | A              |
| 86     |           | 1.05     | 523.2                       |                             | A              |
| 87     |           | 1.11     | 561.2                       |                             | A              |

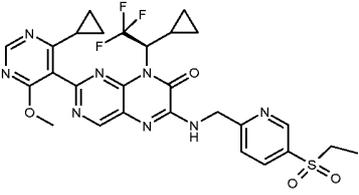
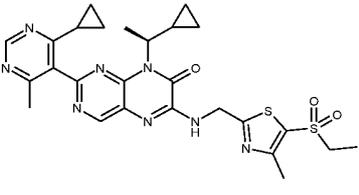
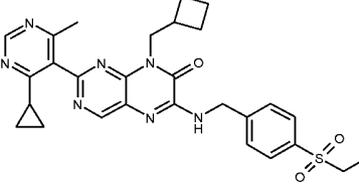
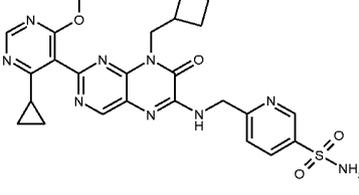
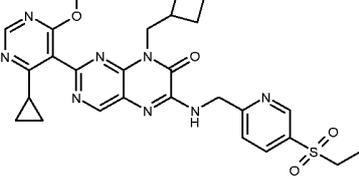
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 88     |    | 0.94     | 509.2                       |                             | A              |
| 89     |    | 1.04     | 523.2                       |                             | A              |
| 90     |   | 0.89     | 575.2                       |                             | A              |
| 91     |  | 0.89     | 575.2                       |                             | A              |
| 92     |  | 0.98     | 549.0                       |                             | A              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 93     |    | 1.03     | 584.0                       |                             | A              |
| 94     |    | 0.89     | 521.5                       |                             | A              |
| 95     |   | 0.95     | 537.3                       |                             | A              |
| 96     |  | 0.89     | 521.5                       |                             | A              |
| 97     |  | 0.95     | 537.5                       |                             | A              |

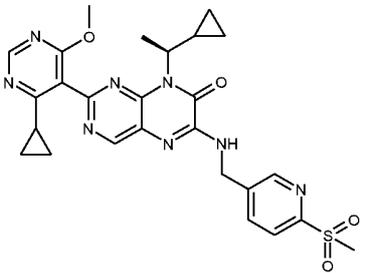
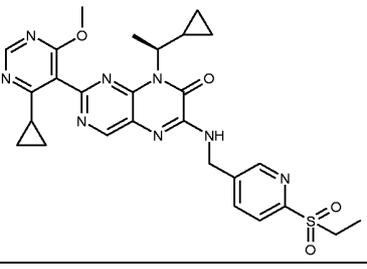
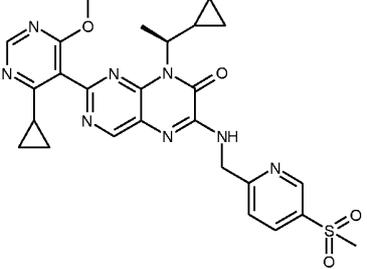
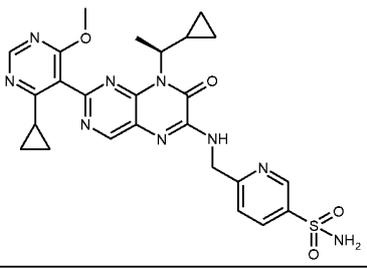
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 98     |    | 0.83     | 522.5                       |                             | A              |
| 99     |    | 0.89     | 521.5                       |                             | A              |
| 100    |   | 0.93     | 535.5                       |                             | A              |
| 101    |  | 0.98     | 589.4                       |                             | A              |
| 102    |  | 0.95     | 537.5                       |                             | A              |

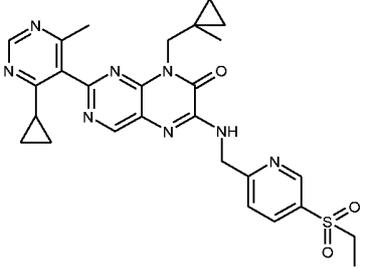
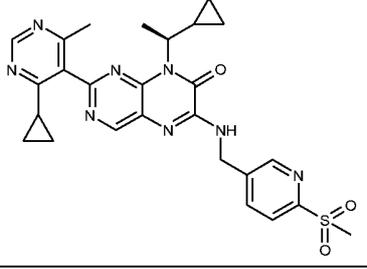
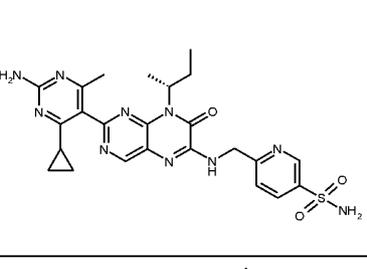
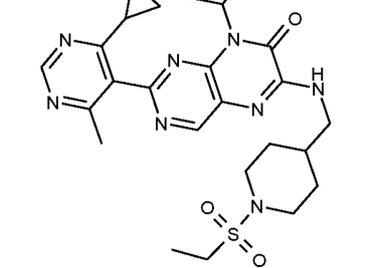
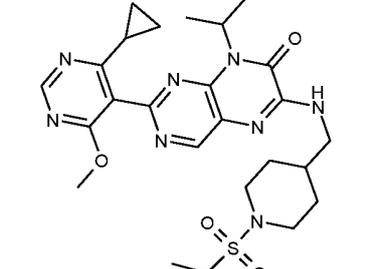
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 103    |           | 2.18     | 553.3                       |                             | В              |
| 104    |           | 1.67     | 507.0                       |                             | В              |
| 105    |           | 1.80     | 553.5                       |                             | В              |
| 106    |           | 1.99     | 569.5                       |                             | В              |
| 107    |           | 0.94     | 537.5                       |                             | А              |

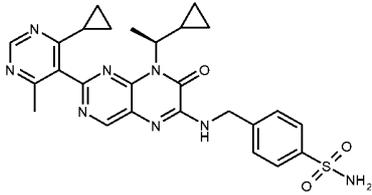
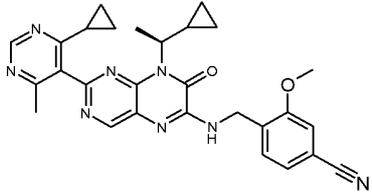
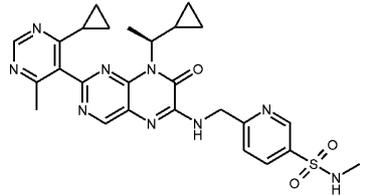
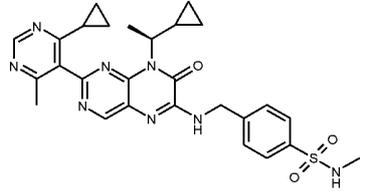
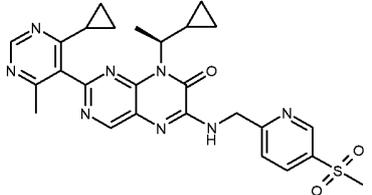
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 108    |    | 0.87     | 588.1                       |                             | A              |
| 109    |    | 0.91     | 588.0                       |                             | A              |
| 110    |   | 0.88     | 603.1                       |                             | A              |
| 111    |  | 0.81     | 572.5                       |                             | A              |
| 112    |  | 0.81     | 572.5                       |                             | A              |

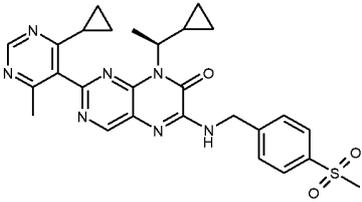
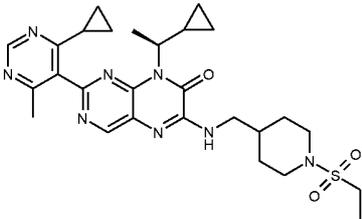
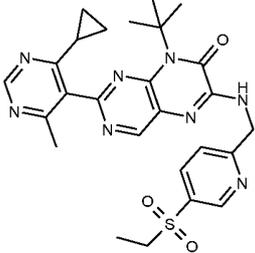
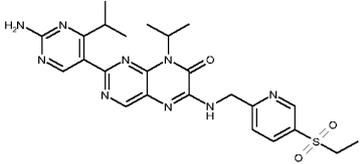
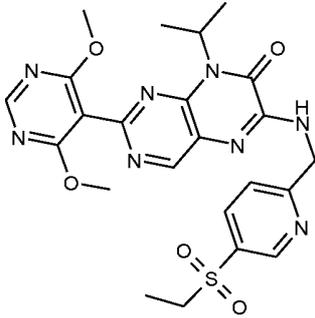
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 113    |    | 1.05     | 617.5                       |                             | A              |
| 114    |    | 2.28     | 567.5                       |                             | B              |
| 115    |   | 1.02     | 546.5                       |                             | A              |
| 116    |  | 0.92     | 550.5                       |                             | A              |
| 117    |  | 1.12     | 563.4                       |                             | A              |

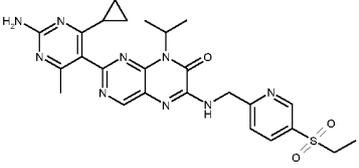
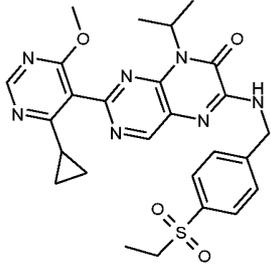
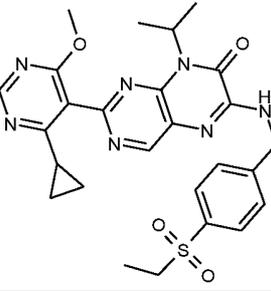
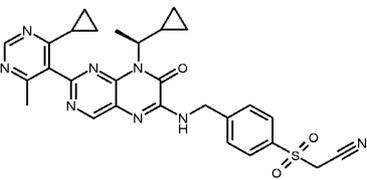
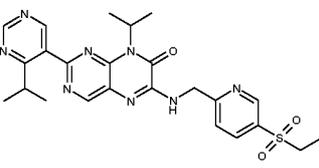
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 118    |           | 0.98     | 549.5                       |                             | A              |
| 119    |           | 0.78     | 561.3                       |                             | A              |
| 120    |           | 0.83     | 577.3                       |                             | A              |
| 121    |           | 2.27     | 551.5                       |                             | B              |
| 122    |           | 0.89     | 538.4                       |                             | A              |

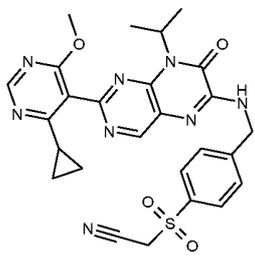
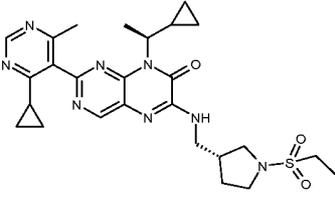
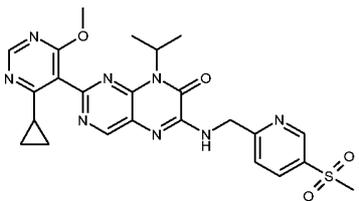
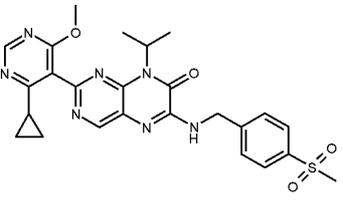
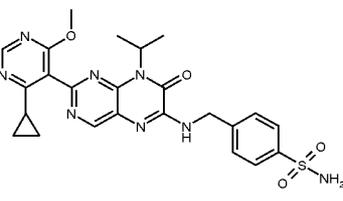
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 123    |    | 0.99     | 549.0                       |                             | A              |
| 124    |    | 1.03     | 563.2                       |                             | A              |
| 125    |   | 0.99     | 549.2                       |                             | A              |
| 126    |  | 0.93     | 550.2                       |                             | A              |
| 127    |   | 0.96     | 547.5                       |                             | A              |

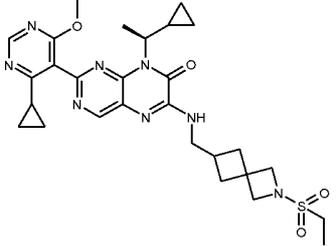
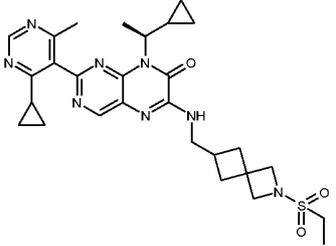
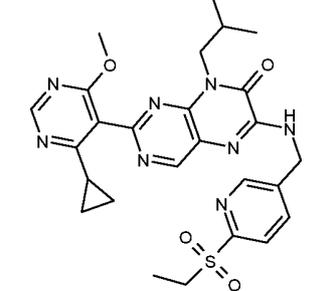
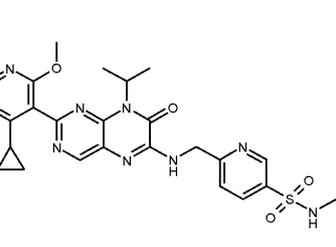
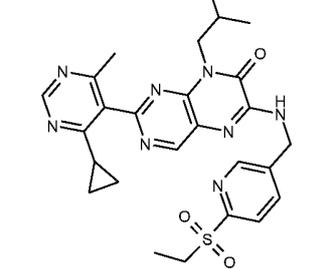
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
|        |    |          |                             |                             |                |
| 128    |    | 0.91     | 533.4                       |                             | A              |
| 129    |   | 0.56     | 537.1                       |                             | A              |
| 130    |  | 0.96     | 526.8                       |                             | A              |
| 131    |  | 1.01     | 542.7                       |                             | A              |

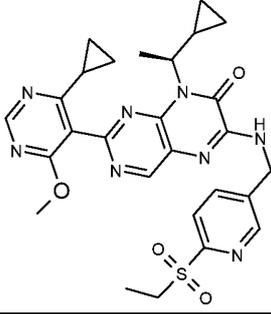
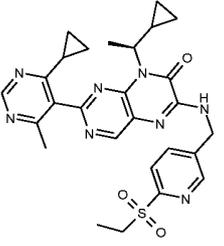
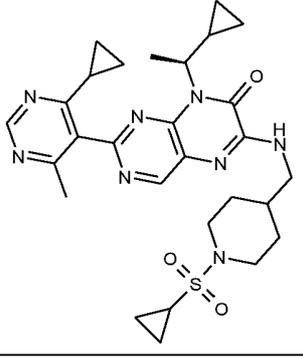
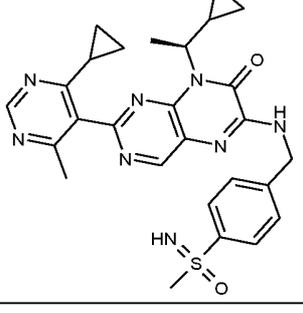
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 132    |    | 0.90     | 532.9                       |                             | A              |
| 133    |    | 1.16     | 509.1                       |                             | A              |
| 134    |   | 0.94     | 547.9                       |                             | A              |
| 135    |  | 0.99     | 546.9                       |                             | A              |
| 136    |  | 0.92     | 533.0                       |                             | A              |

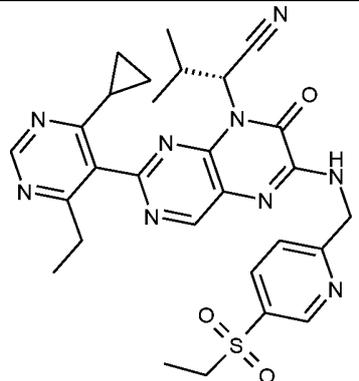
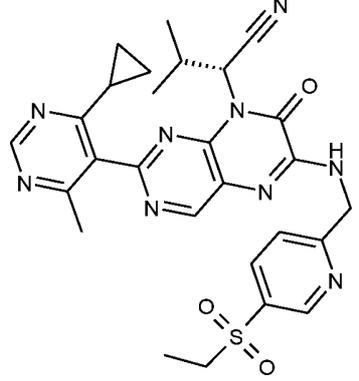
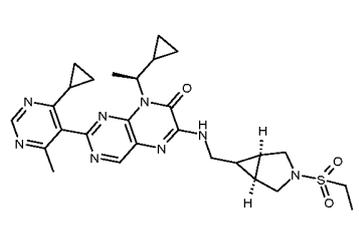
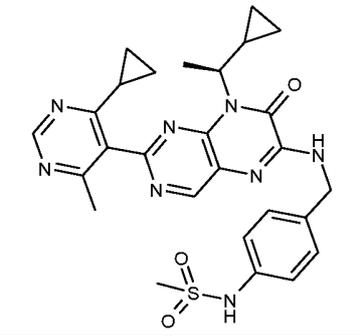
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 137    |    | 0.98     | 531.9                       |                             | A              |
| 138    |    | 1.04     | 552.9                       |                             | A              |
| 139    |   | 0.96     | 534.7                       |                             | A              |
| 140    |  | 1.77     | 524.0                       |                             | B              |
| 141    |  | 0.89     | 527.1                       |                             | A              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 142    |    | 1.26     | 536.1                       |                             | В              |
| 143    |    | 1.01     | 535.9                       |                             | А              |
| 144    |   | 0.97     | 520.0                       |                             | А              |
| 145    |  | 1.04     | 557.1                       |                             | А              |
| 146    |  | 2.18     | 509.0                       |                             | В              |

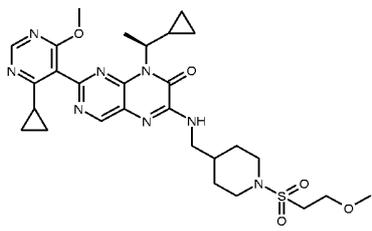
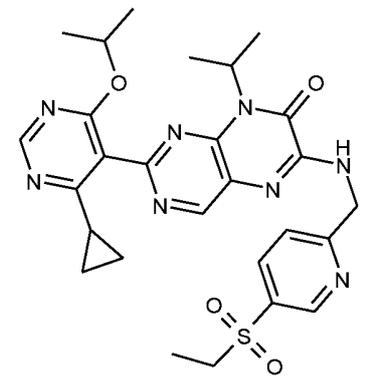
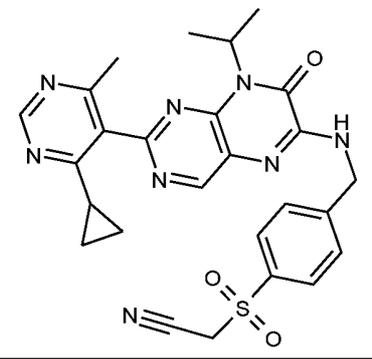
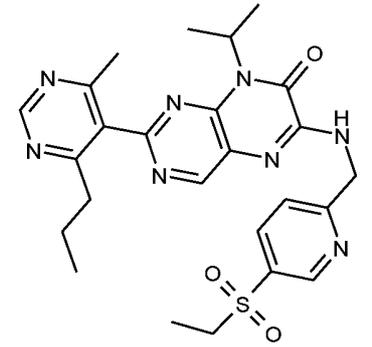
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 147    |    | 1.02     | 546.9                       |                             | A              |
| 148    |    | 0.99     | 540.5                       |                             | A              |
| 149    |   | 0.90     | 522.9                       |                             | A              |
| 150    |  | 0.96     | 522.0                       |                             | A              |
| 151    |  | 0.90     | 522.9                       |                             | A              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 152    |    | 2.57     | 580.9                       |                             | В              |
| 153    |    | 1.07     | 564.9                       |                             | А              |
| 154    |   | 0.98     | 550.9                       |                             | А              |
| 155    |  | 0.90     | 537.9                       |                             | А              |
| 156    |  | 1.00     | 536.1                       |                             | А              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 157    |    | 0.95     | 546.9                       |                             | A              |
| 158    |    | 0.98     | 539.3                       |                             | A              |
| 159    |   | 1.05     | 564.8                       |                             | A              |
| 160    |  | 0.84     | 531.0                       |                             | A              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 161    |    | 0.96     | 575.3                       |                             | A              |
| 162    |   | 0.89     | 561.2                       |                             | A              |
| 163    |  | 1.01     | 550.7                       |                             | A              |
| 164    |  | 0.97     | 547.0                       |                             | A              |

| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 165    |           | 1.03     | 563.8                       |                             | A              |
| 166    |           | 0.93     | 504.0                       |                             | A              |
| 167    |           | 0.93     | 574.0                       |                             | A              |
| 168    |           | 0.87     | 559.7                       |                             | A              |

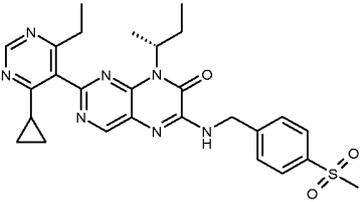
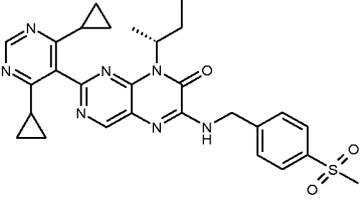
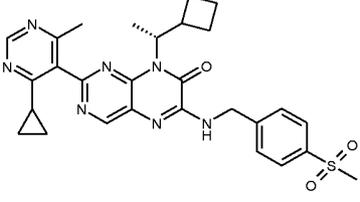
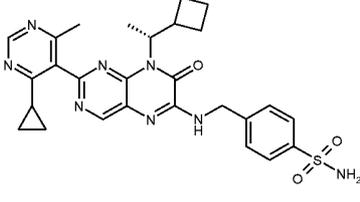
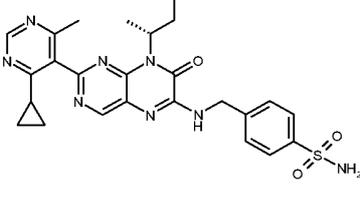
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 169    |    | 1.09     | 599.8                       |                             | A              |
| 170    |    | 1.10     | 565.1                       |                             | A              |
| 171    |   | 0.97     | 531.1                       |                             | A              |
| 172    |  | 0.91     | 524                         |                             | A              |

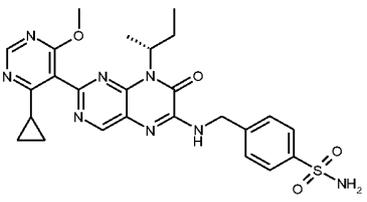
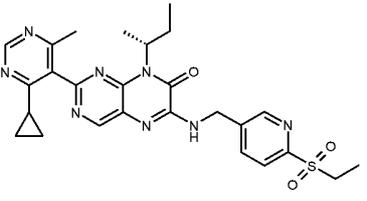
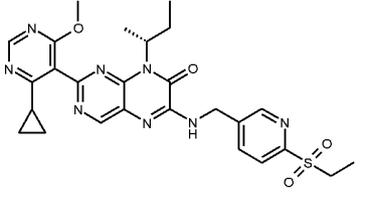
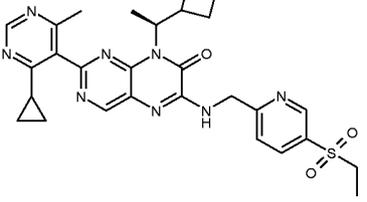
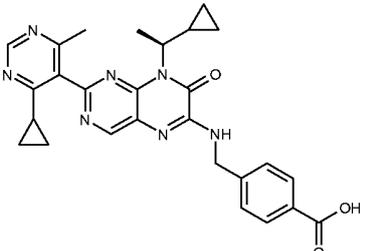
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 173    |           | 1.90     | 520.9                       |                             | В              |
| 174    |           | 0.96     | 574                         |                             | А              |
| 175    |           | 0.87     | 561.9                       |                             | А              |
| 176    |           | 0.86     | 563.9                       |                             | А              |

| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 177    |           | 1.00     | 573.0                       |                             | A              |
| 178    |           | 0.91     | 523.0                       |                             | A              |
| 179    |           | 0.96     | 535.1                       |                             | A              |
| 180    |           | 1.90     | 560.8                       |                             | B              |

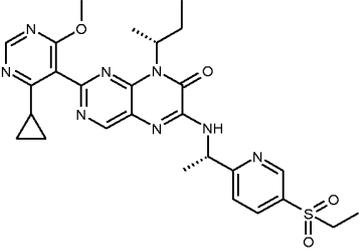
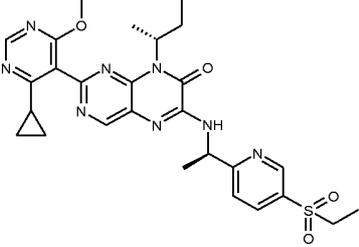
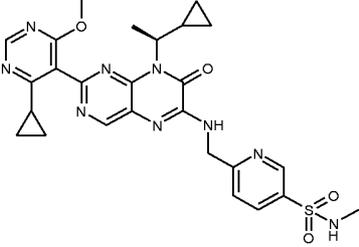
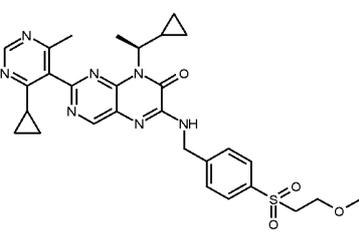
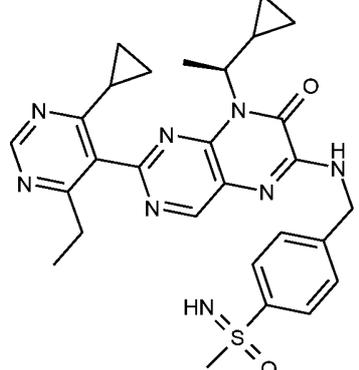
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 181    |           | 2.16     | 577.1                       |                             | В              |
| 182    |           | 1.11     | 577.2                       |                             | А              |
| 183    |           | 0.95     | 536.0                       |                             | А              |
| 184    |           | 1.01     | 552.2                       |                             | А              |
| 185    |           | 1.08     | 550.1                       |                             | А              |

| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 186    |           | 1.08     | 561.9                       |                             | A              |
| 187    |           | 2.28     | 592.1                       |                             | B              |
| 188    |           | 2.08     | 576.0                       |                             | B              |
| 189    |           | 0.95     | 519.9                       |                             | A              |
| 190    |           | 1.02     | 536.0                       |                             | A              |

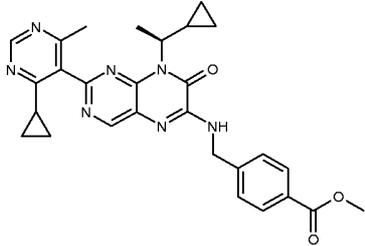
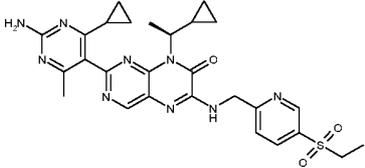
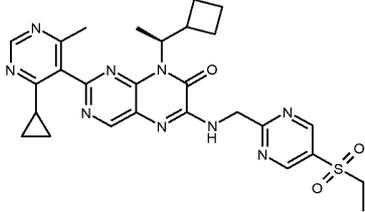
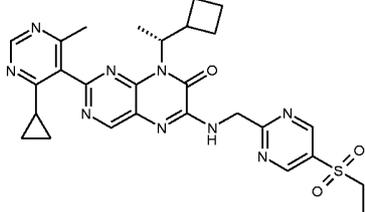
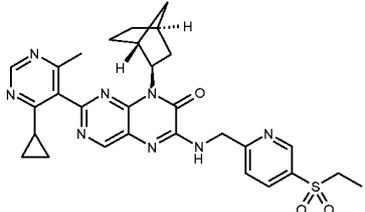
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 191    |    | 1.00     | 533.2                       |                             | A              |
| 192    |    | 1.09     | 545.2                       |                             | A              |
| 193    |   | 1.06     | 546.4                       |                             | A              |
| 194    |  | 0.99     | 547.4                       |                             | A              |
| 195    |  | 0.89     | 521.0                       |                             | A              |

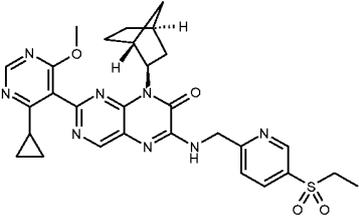
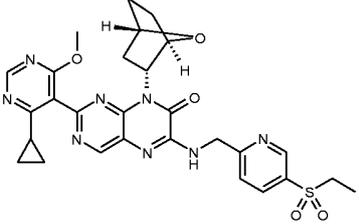
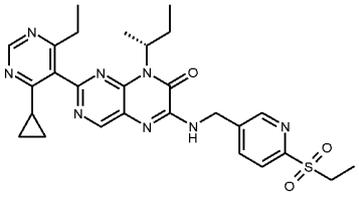
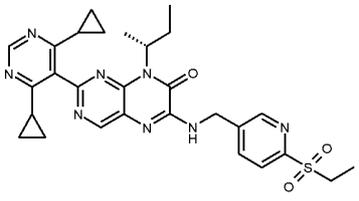
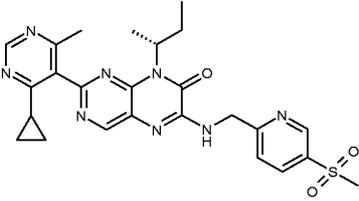
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 196    |    | 0.95     | 537.0                       |                             | A              |
| 197    |    | 0.95     | 535.4                       |                             | A              |
| 198    |   | 1.00     | 551.4                       |                             | A              |
| 199    |  | 1.04     | 561.4                       |                             | A              |
| 200    |  | 1.09     | 498.3                       |                             | A              |

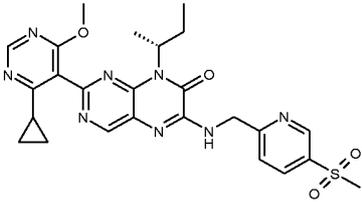
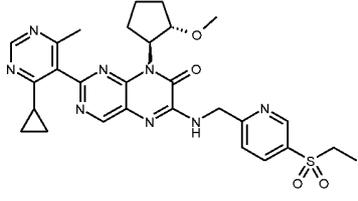
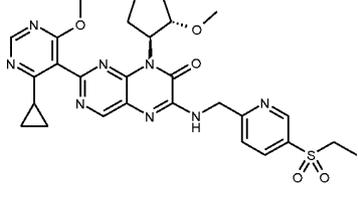
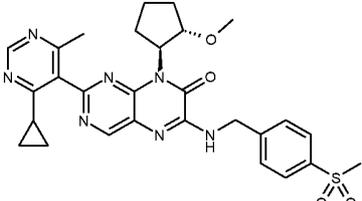
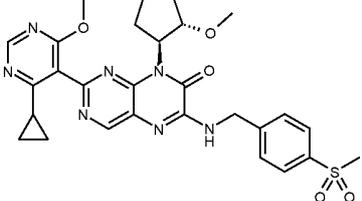
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 201    |           | 1.05     | 561.1                       |                             | A              |
| 202    |           | 1.01     | 539.3                       |                             | A              |
| 203    |           | 0.95     | 532.4                       |                             | A              |
| 204    |           | 0.89     | 497.4                       |                             | A              |
| 205    |           | 1.01     | 549.0                       |                             | A              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 206    |    | 1.01     | 565.3                       |                             | A              |
| 207    |    | 1.20     | 565.3                       |                             | A              |
| 208    |   | 1.07     | 564                         |                             | A              |
| 209    |  | 1.07     | 575.8                       |                             | A              |
| 210    |  | 0.91     | 545.0                       |                             | A              |

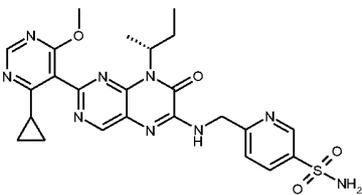
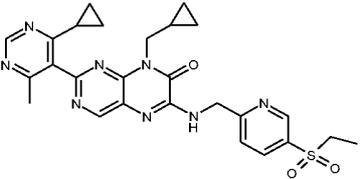
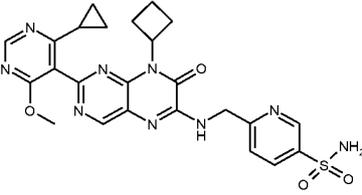
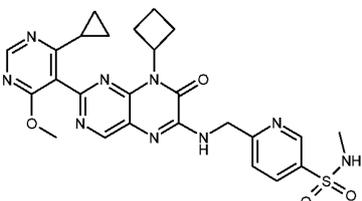
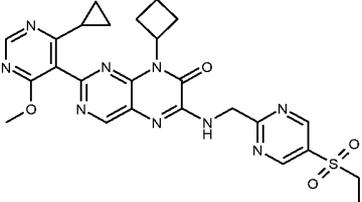
| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 211    |           | 0.98     | 539.0                       |                             | A              |
| 212    |           | 1.05     | 543.8                       |                             | A              |
| 213    |           | 1.03     | 547.9                       |                             | A              |
| 214    |           | 0.91     | 533.9                       |                             | A              |
| 215    |           | 1.10     | 561.8                       |                             | A              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 216    |    | 1.22     | 511.9                       |                             | A              |
| 217    |    | 1.49     | 562.4                       |                             | B              |
| 218    |   | 2.40     | 562.4                       |                             | B              |
| 219    |  | 1.04     | 563.4                       |                             | A              |
| 220    |  | 1.97     | 573.5                       |                             | B              |

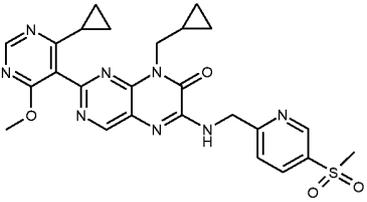
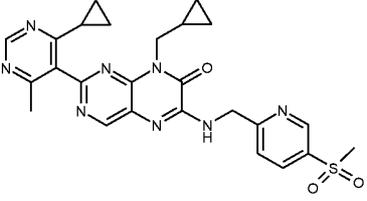
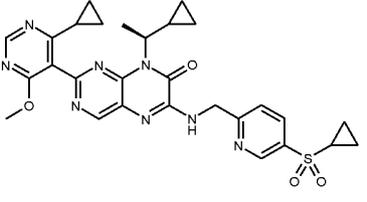
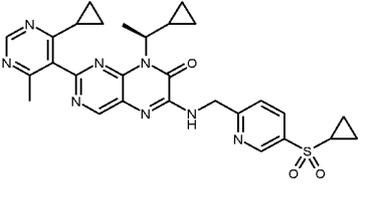
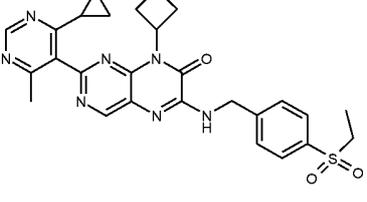
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 221    |    | 1.13     | 589.5                       |                             | A              |
| 222    |    | 0.88     | 591.4                       |                             | A              |
| 223    |   | 1.01     | 549.4                       |                             | A              |
| 224    |  | 1.08     | 561.4                       |                             | A              |
| 225    |  | 0.90     | 521.1                       |                             | A              |

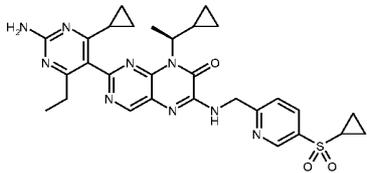
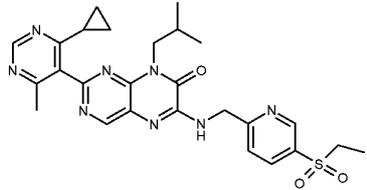
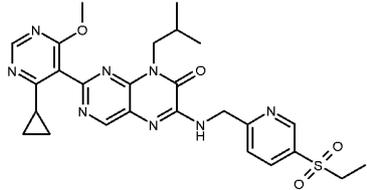
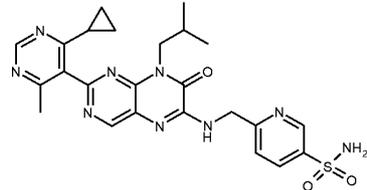
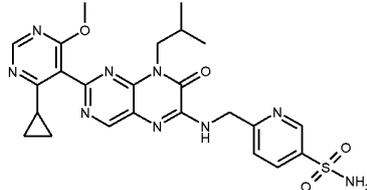
| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 226    |    | 0.96     | 537.2                       |                             | A              |
| 227    |    | 0.88     | 577.3                       |                             | A              |
| 228    |   | 0.95     | 593.4                       |                             | A              |
| 229    |  | 0.91     | 562.2                       |                             | A              |
| 230    |  | 0.96     | 578.1                       |                             | A              |

| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 231    |           | 1.41     | 550.2                       |                             | В              |
| 232    |           | 2.14     | 545                         |                             | В              |
| 233    |           | 1.76     | 576                         |                             | В              |
| 234    |           | 0.85     | 536.4                       |                             | А              |
| 235    |           | 0.80     | 522.2                       |                             | А              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 236    |    | 0.88     | 538.3                       |                             | A              |
| 237    |    | 0.90     | 533.4                       |                             | A              |
| 238    |   | 0.88     | 536.4                       |                             | A              |
| 239    |  | 0.96     | 550.4                       |                             | A              |
| 240    |  | 0.98     | 550.5                       |                             | A              |

| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 241    |           | 0.94     | 535.4                       |                             | A              |
| 242    |           | 0.88     | 519.4                       |                             | A              |
| 243    |           | 0.89     | 534.5                       |                             | A              |
| 244    |           | 0.70     | 535.3                       |                             | A              |
| 245    |           | 0.65     | 536.3                       |                             | A              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 246    |    | 0.91     | 535.5                       |                             | A              |
| 247    |    | 0.84     | 519.4                       |                             | A              |
| 248    |   | 2.44     | 575.5                       |                             | B              |
| 249    |  | 2.25     | 559.5                       |                             | B              |
| 250    |  | 0.99     | 532.5                       |                             | A              |

| Пример | Структура   | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|---|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 251    |    | 1.74     | 588.5                       |                             | В              |
| 252    |    | 0.93     | 535.5                       |                             | А              |
| 253    |   | 0.99     | 551.5                       |                             | А              |
| 254    |  | 0.90     | 522.3                       |                             | А              |
| 255    |  | 0.97     | 538.3                       |                             | А              |

| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 256    |           | 2.13     | 553.4                       |                             | В              |
| 257    |           | 1.42     | 550.5                       |                             | В              |
| 258    |           | 1.92     | 521.5                       |                             | В              |
| 259    |           | 0.95     | 537.5                       |                             | А              |
| 260    |           | 0.69     | 550.3                       |                             | А              |

| Пример | Структура | ВУ (мин) | $m/z$<br>[M+H] <sup>+</sup> | $m/z$<br>[M-H] <sup>-</sup> | ВЭЖХ<br>способ |
|--------|-----------|----------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 261    |           | 0.64     | 536.2                       |                             | A              |
| 262    |           | 0.86     | 579.3                       |                             | A              |
| 263    |           | 0.86     | 579.3                       |                             | A              |
| 264    |           | 0.89     | 607.3                       |                             | A              |
| 265    |           | 0.89     | 521.5                       |                             | A              |

В **Таблице I** также указаны физико-химические данные (т.е. время удерживания ВЭЖХ и масс-спектр данные) для всех полученных соединений. Способы ВЭЖХ определены ниже в разделе **Примеры синтеза**.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) с неорганическими или органическими кислотами или основаниями.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, в качестве лекарственных средств.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, для применения в способе лечения пациента.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, для применения при лечении аутоиммунных заболеваний и аллергических заболеваний.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, для приготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения аутоиммунных заболеваний и аллергических заболеваний.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунных заболеваний и аллергических расстройств, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или одной из его фармацевтически приемлемых солей - пациенту.

В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества, одно или более соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемые соли, необязательно в комбинации с традиционными эксципиентами, и/или носителями.

Соединения формулы (I) могут быть получены с использованием обычных методик синтеза, описанных ниже, которые также являются частью настоящего изобретения.

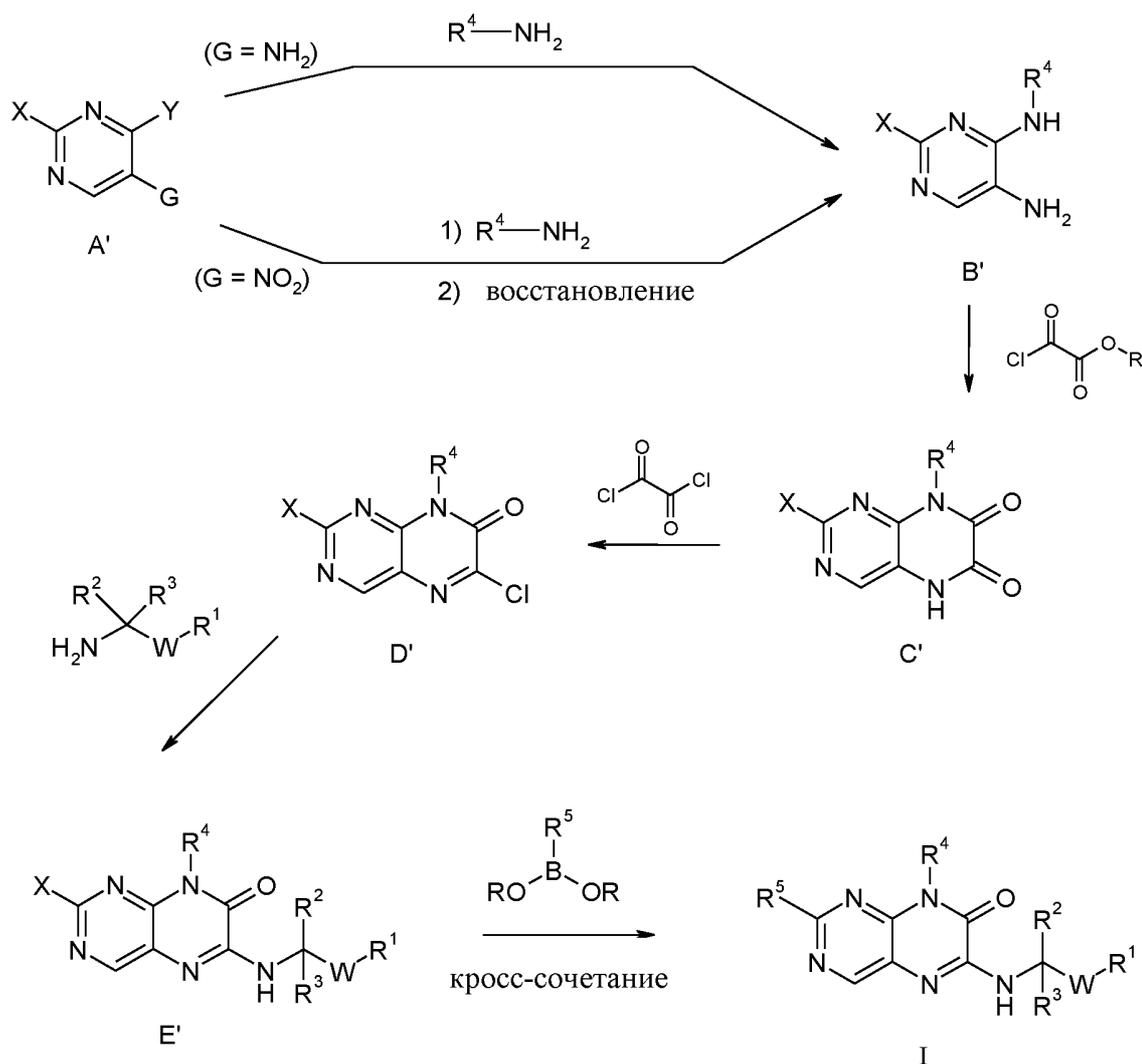
### **Общие методики синтеза**

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с помощью методик синтеза, синтетических примеров, способов, известных специалистам данной области, методов, известных из химической литературы. В методах синтеза и примерах описанных далее, заместители  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , и  $W$  имеют значения, определенные выше в подробном описании соединений формулы I. Эти способы, описанные здесь, приведены в качестве иллюстрация и для раскрытия данного изобретения, не ограничивая область его объекта, заявляемые соединения, и примеры. Если получение исходных соединений не описано, они являются коммерчески доступными, могут быть получены аналогично соединениям или способам, описанным в данной заявке, или описаны в химической литературе. Если не указано иное, растворители, температура, давление, и другие условия реакции могут быть легко выбраны специалистом в данной области техники.

Промежуточные соединения амина формулы  $R^1-W-C(R^2)(R^3)-NH_2$  являются или коммерчески доступными, или могут быть получены в соответствии с общими методиками, или ссылками, описанными в US 7,879,873 и WO 2011/049917, или могут быть получены специалистом в данной области, с использованием методик, описанных в химической литературе.

Соединения формулы (I) могут быть получены из промежуточного соединения A' согласно Схеме I.

### Схема I



Как показано на Схеме I, подходящий пиримидин формулы A', где G представляет собой NH<sub>2</sub>, X представляет собой подходящую группу для палладий-опосредованных реакций кросс-сочетания (например, I, Br, Cl, или OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), и Y представляет собой подходящую уходящую группу (например, Cl), которая может быть подвергнута взаимодействию с подходящим амином или солью амина (например, гидрохлорид) формулы R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub>, например, изопропиламином в присутствии подходящего основания (например, *i*-Pr<sub>2</sub>EtN, или Et<sub>3</sub>N) в подходящем растворителе (например, *n*-бутанол) и при подходящих условиях реакции, таких как соответствующая температура (например, около 120 °C), чтобы обеспечить соединение формулы B'. В качестве альтернативы, указанный пиримидин формулы A', где G представляет собой подходящий синтетический прекурсор для NH<sub>2</sub>

(например, нитрогруппа), можно подвергнуть взаимодействию с соответствующим амином или солью амина (например, гидрохлорид) формулы  $R^4NH_2$ , например 1-метил циклопропиламин в присутствии подходящего реагента и растворителя (например,  $i-Pr_2EtN$  и ТГФ, соответственно) и при подходящих условиях реакции, таких как, соответствующая температура (например, от примерно  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  до примерно  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ) с получением промежуточного соединения, которое может быть превращено в соединение формулы В' при дальнейшей реакции с подходящими реагентами (например,  $NO_2$  группа, которая может быть восстановлена с помощью подходящего реагента, такого как  $SnCl_2$ ). Выбор подходящего амина формулы  $R^4NH_2$  и пиримидина формулы А' для вышеуказанной реакции специалистом в данной области могут быть основаны на критериях, таких как стерическая и электронная природа амина и пиримидина. Диаминопиримидин формулы В' можно подвергнуть взаимодействию с подходящим реагентом, таким как сложный этиловый эфир хлор-оксо-уксусной кислоты, в подходящем растворителе (например, ацетон) и в присутствии подходящего основания (например,  $K_2CO_3$ ) чтобы представить соединение формулы С'. Дикарбонильное соединение формулы С', можно подвергнуть взаимодействию с подходящим дегидрохлорирующим реагентом, таким как оксалил хлорид в присутствии подходящей добавки (например, каталитическое количество ДМФ) в подходящем растворителе (например,  $CH_2Cl_2$ ), и при подходящих условиях реакции, таких как соответствующая температура (например, примерно температура окружающей среды), чтобы обеспечить соединение формулы D'. Хлор-птеридинон формулы D' может быть подвергнут реакции с подходящим амином или солью амина формулы  $R^1-W-C(R^2)(R^3)-NH_2$  такой, как 4-этансульфонил бензиламин в присутствии подходящего основания (например,  $Et_3N$ ) в подходящем растворителе (например, ТГФ) и при подходящих условиях реакции, таких как соответствующая температура (например, примерно температура окружающей среды) с получением соединения формулы E'. Пиримидин формулы E' может быть нагрет с подходящим партнером кросс-сочетания (например, борная кислота) и подходящим основанием (например,  $K_3PO_4$ ), в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксан), в присутствии подходящего катализатора кросс-сочетания (например,  $Pd(dppf)Cl_2$ ),

при подходящих условиях реакции, таких как подходящая атмосфера (например, аргон) и при подходящей температуре (например, примерно 100 °С), чтобы обеспечить соединение формулы (I).

### **Примеры синтеза**

Неограничивающие примеры, демонстрирующие получение соединений согласно данному изобретению, представлены ниже. Оптимальные время и условия реакции могут изменяться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, растворители, температура, давление и другие условия реакции могут быть легко выбраны обычным специалистом в данной области техники. Конкретные методики представлены в разделе примеров синтеза. Промежуточные соединения и продукты могут быть очищены с помощью хроматографии на силикагеле, перекристаллизацией и/или ВЭЖХ с обращенной фазой (RHPLC). Дискретные энантиомеры могут быть получены путем разделения рацемических продуктов с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. методов RHPLC очистки, используемых при любом от 0-100% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% муравьиной кислоты или 0,1% ТФУ и при использовании одной из следующих колонок:

- а) Waters Sunfire OBD C18 5 мкм 30x150 мм колонка
- б) Waters XBridge OBD C18 5 мкм 30x150 мм колонка
- в) Waters ODB C8 5 мкм 19x150 мм колонка.
- г) Waters Atlantis ODB C18 5 мкм 19x50 мм колонка.
- д) Waters Atlantis T3 OBD 5 мкм 30x100 мм колонка
- е) Phenomenex Gemini Axia C18 5 мкм 30x100 мм колонка

ВЭЖХ способы:

Аналитический ЖХ/МС метод анализа А:

Колонка: Waters VEN 2.1x50 мм C18 1.7 мкм колонка

Градиент:

| Время (мин) | 0.05% муравьиная кислота в воде | 0.05% муравьиная кислота в ацетонитриле | Поток (мл/мин) |
|-------------|---------------------------------|---|----------------|
| 0           | 90                              | 10                                      | 0.8            |
| 1.19        | 0                               | 100                                     | 0.8            |
| 1.77        | 0                               | 100                                     | 0.8            |

Аналитический ЖХ/МС метод анализа В:

Колонка: Waters ВЕН 2.1x50 мм С18 1.7 мкм колонка

Градиент:

| Время (мин) | 0.05% муравьиная кислота в воде | 0.05% муравьиная кислота в ацетонитриле | Поток (мл/мин) |
|-------------|---------------------------------|---|----------------|
| 0           | 90                              | 10                                      | 0.8            |
| 4.45        | 0                               | 100                                     | 0.8            |
| 4.58        | 0                               | 100                                     | 0.8            |

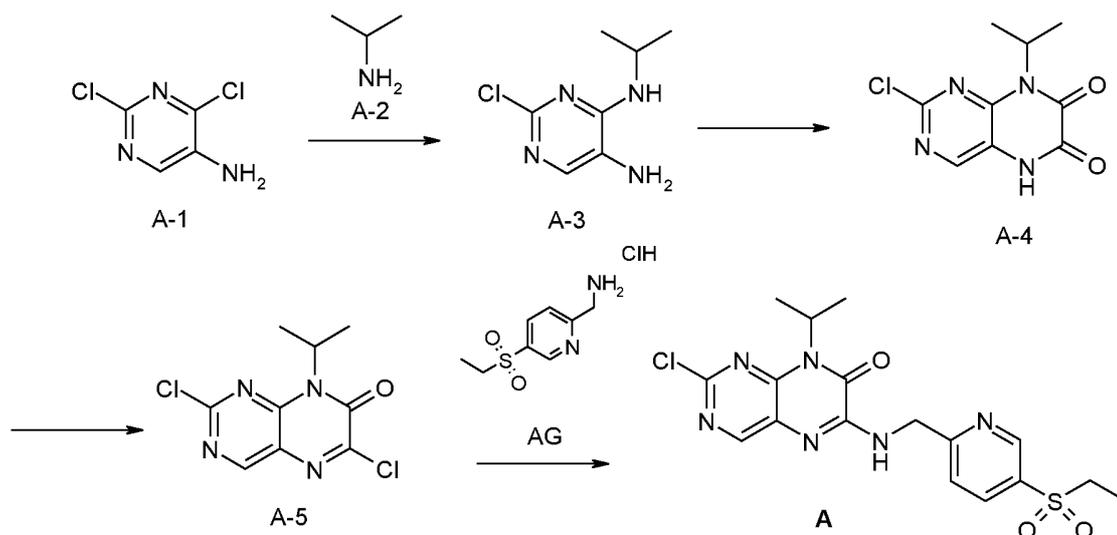
Список сокращений, используемых в примерах синтеза:

|                    |   |
|--------------------|---|
| Ac                 | ацетил  |
| ACN                | ацетонитрил   |
| AcOH               | уксусная кислота  |
| AIBN               | азобисизобутиронитрил   |
| вод                | водный  |
| Bu                 | бутил   |
| Boc <sub>2</sub> O | ди- <i>трет</i> -бутил дикарбонат   |
| dba                | добензилиденацетон  |
| DCM                | дихлорметан   |
| DMA                | N,N -диметилацетамид  |
| DIEA               | N,N-диизопропилэтиламин   |
| DME                | 1,2-диметоксиэтан   |
| DMAP               | 4-диметиламинопиридин   |
| DMФ                | N,N-диметилформаид  |
| dppe               | (дифенилфосфин)этан   |
| dppf               | 1.1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен  |
| ee                 | энантиомерный избыток   |
| ES+                | электрораспылительная положительная ионизация   |
| Et                 | этил  |
| EtOAc              | этилацетат  |
| EtOH               | этанол  |
| Josiphos           | (S)-1-[(R <sub>p</sub> )- 2-(дициклогексилфосфино)ферроцеил]этил-ди- <i>трет</i> -бутилфосфин |
| ч                  | час(ы)  |
| ВЭЖХ               | высокоэффективная жидкостная хроматография  |

|                  |  |
|------------------|--|
| <i>и</i>         | изо  |
| ЖХ               | жидкостная хроматография                   |
| Me               | метил                                      |
| MeOH             | метанол                                    |
| мин              | минуты                                     |
| MPLC             | жидкостная хроматография среднего давления |
| МС               | масс-спектрометрия                         |
| NBS              | Н-бром-сукцинимид                          |
| NCS              | Н-хлор-сукцинимид                          |
| NMP              | Н-метилпирролидинон                        |
| оксон            | калий пероксимоносульфат                   |
| Pd/C             | палладий на углеводе                       |
| Ph               | фенил                                      |
| PPh <sub>3</sub> | трифенилфосфин                             |
| Pr               | пропил                                     |
| RaNi             | Никель Ренея                               |
| ВУ               | время удерживания (ВЭЖХ)                   |
| кт               | комнатная температура                      |
| SFC              | сверхкритическая жидкостная хроматография  |
| т                | третичный                                  |
| <i>трет</i>      | третичный                                  |
| Tf               | трифлат                                    |
| TBAF             | тетрабутиламмоний фторид                   |
| TEA              | триэтиламин                                |
| ТФУ              | трифторуксусная кислота                    |
| ТГФ              | тетрагидрофуран                            |
| Xanphos          | 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен |

### Способ 1:

#### Синтез промежуточного соединения А



К перемешиваемой суспензии **A-1** (3.00 г, 18.18 ммоль) в *n*-бутаноле (10 мл) добавляли **A-2** (10.80 г, 18.18 ммоль) с последующим добавлением DIEA (6.46 мл, 36.58 ммоль). Смесь перемешивали в течение 17 ч при 120 °С. Реакционную смесь охлаждали до кт, и гасили добавлением насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой отделяли и промывали водой, с последующим промыванием солевым раствором. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **A-3**.

К перемешиваемой суспензии **A-3** (1.00 г, 5.00 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли этил хлороксоацетат (0.88 г, 6.43 ммоль) с последующим добавлением K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.85 г, 13.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч, и твердый осадок отделяли с получением **A-4**.

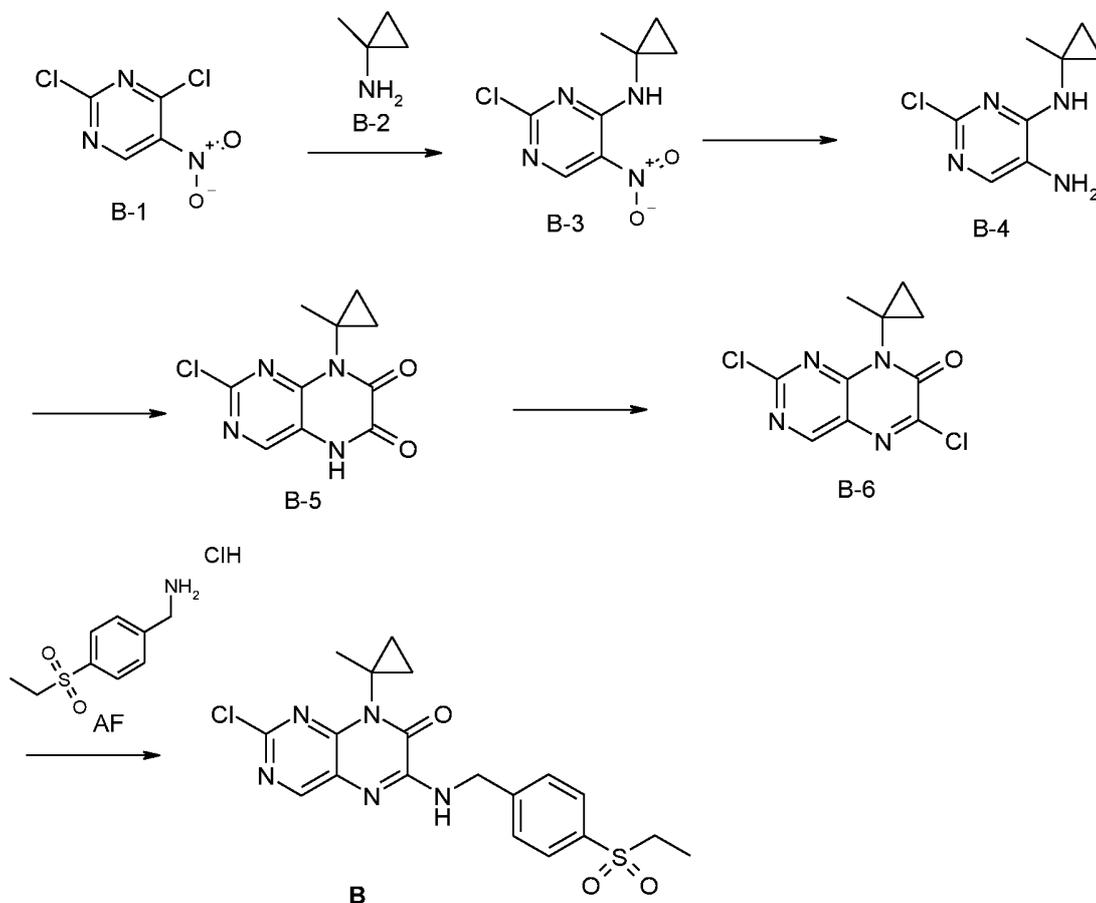
К перемешиваемой суспензии **A-4** (1.14 г, 5.00 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 мл) добавляли оксалил хлорид (1 мл) с последующим добавлением 5 капель ДМФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при кт. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением **A-5**.

К перемешиваемой суспензии **A-5** (0.1 г, 0.39 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли TEA (0.16 мл, 1.16 ммоль) (или DIEA), с последующим добавлением **AG** (91 мг, 0.38 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч при кт.

Реакцию гасили с добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и органические слои экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), декантировали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения А**. МС (ES+):  $m/z$  423.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Способ 2:

#### Синтез промежуточного соединения В



К перемешиваемой суспензии **B-1** (1.80 г, 9.30 ммоль) и **B-2** (1.00 г, 9.30 ммоль) в ТГФ (10 мл) при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  добавляли DIEA (3.29 мл, 18.59 ммоль) и реакционной смеси позволяли медленно нагреться до  $25\text{ }^\circ\text{C}$ . Летучие продукты удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт снова растворяли в

EtOAc и промывали с помощью H<sub>2</sub>O. Органический слой отделяли и промывали еще два раза с помощью H<sub>2</sub>O. Органический слой промывали с помощью солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-SiO<sub>2</sub> хроматографии с получением **B-3**.

К раствору **B-3** (1.78 г, 7.79 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли SnCl<sub>2</sub> (1.48 г, 7.79 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем выливали на лед. Раствор обрабатывали с помощью 1 н. NaOH (вод), чтобы довести pH до ~ 9, а затем фильтровали через слой кизельгура. Органическую фазу отделяли и промывали H<sub>2</sub>O с последующим промыванием солевым раствором. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **B-4**.

В качестве альтернативной методики для восстановления нитропиримидина до соответствующего amino-пиримидина следующая общая методика была использована для аналогичных промежуточных соединений: к раствору нитропиримидина в этаноле добавляли каталитический RuNi. Реакционный сосуд вакуумировали и продували с помощью N<sub>2</sub>(г), затем откачивали и заполняли H<sub>2</sub>(г). Реакционную смесь выдерживали в атмосфере H<sub>2</sub>(г) в течение 15 ч. Сосуд откачивали и продували N<sub>2</sub>(г). Реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли, чтобы удалить катализатор Ni, и концентрировали фильтрат. Полученный остаток очищали с помощью на SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением соответствующего aminoпиримидина.

К перемешиваемому раствору **B-4** (0.40 г, 2.01 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.70 г, 5.06 ммоль) с последующим этил хлороксоацетатом (0.27 мл, 2.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 24 ч. Реакционную смесь затем фильтровали, повторно растворяли в H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью EtOAc. Водную фазу отделяли и экстрагировали еще два раза с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали с получением **B-5**.

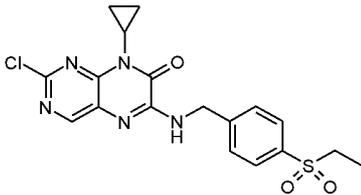
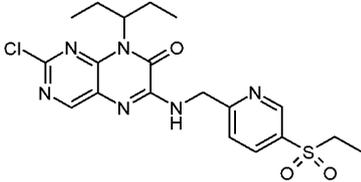
К раствору **B-5** (0.70 г, 2.77 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) добавляли оксалил хлорид (0.47 мл, 5.54 ммоль) с последующим добавлением 5 капель ДМФ. Реакционную

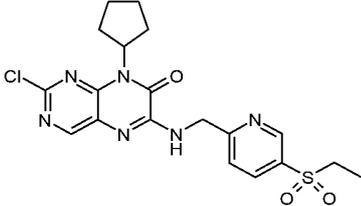
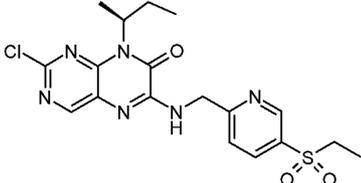
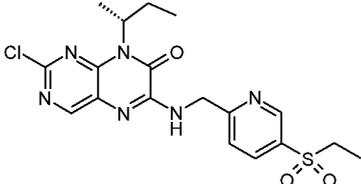
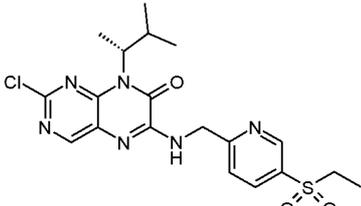
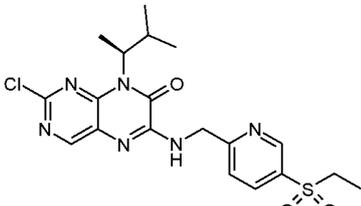
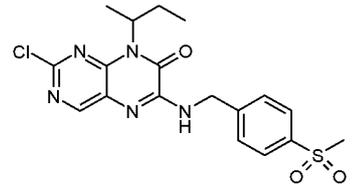
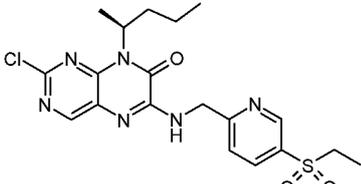
смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 18 ч. Летучие продукты были удалены в вакууме. Твердое вещество повторно растворяли в DCM и выливали в H<sub>2</sub>O. Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **B-6**.

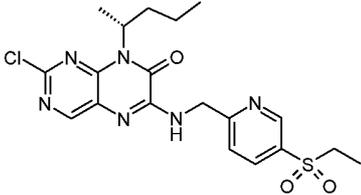
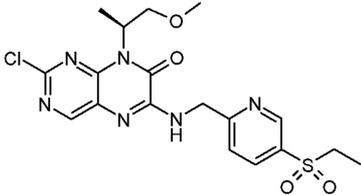
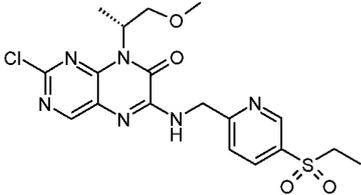
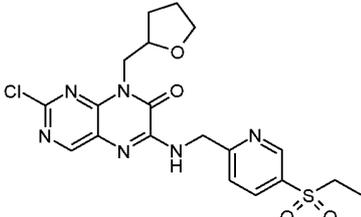
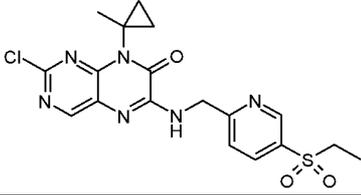
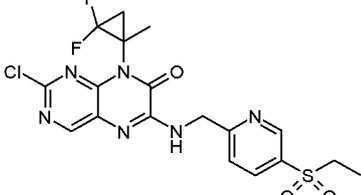
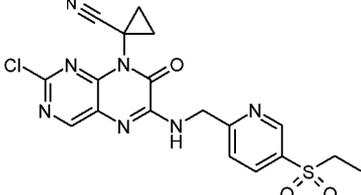
К перемешиваемому раствору **B-6** (0.83 г, 3.06 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DIEA (1.07 мл, 6.12 ммоль) с последующим добавлением **AF** (0.72 г, 3.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Летучие продукты были удалены в вакууме, твердый остаток повторно суспендировали в DCM, и выливали в H<sub>2</sub>O. Водную фазу отделяли и экстрагировали еще два раза с помощью DCM. Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения **B**.

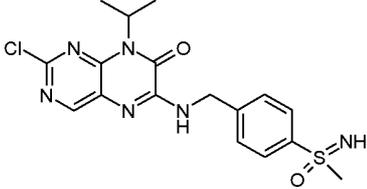
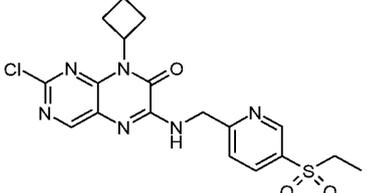
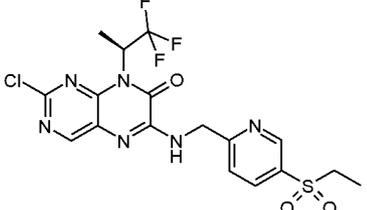
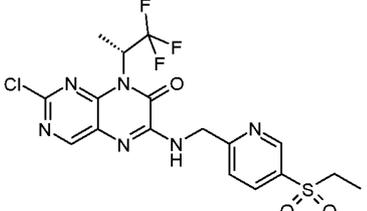
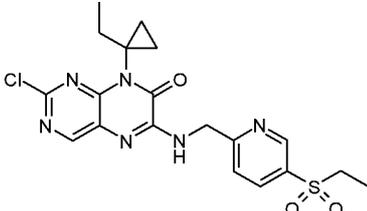
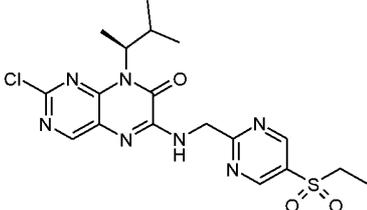
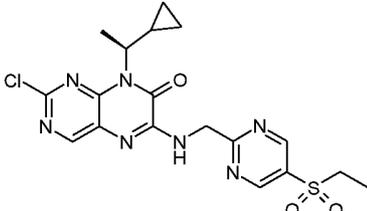
МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  434.1 [M+H]<sup>+</sup>.

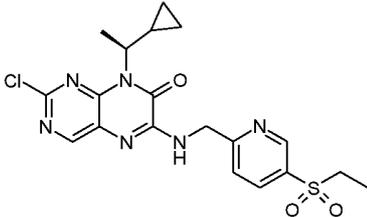
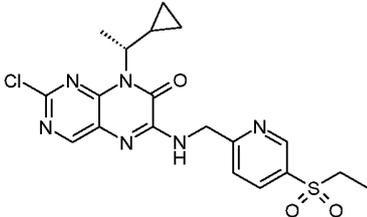
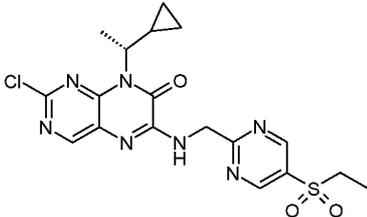
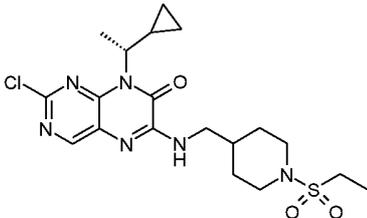
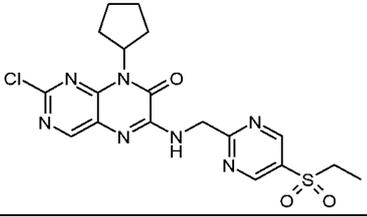
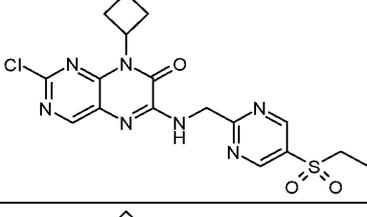
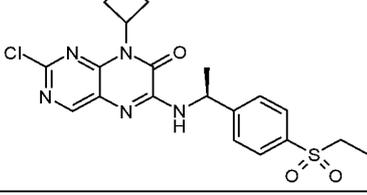
Примечание: как описано в способе 34, сложный этиловый эфир оксаминовой кислота промежуточных соединений генерированный из реакций **A-3** (способ 1) и **B-4** (способ 2) с этил хлороксоацетатом может быть выделен и нагрет при подходящей температуре (например, 130 °C), с подходящим основанием, таким как TEA, в подходящем растворителе, таком как EtOH, с получением соответствующих промежуточных соединений **A-3** и **B-5**, соответственно.

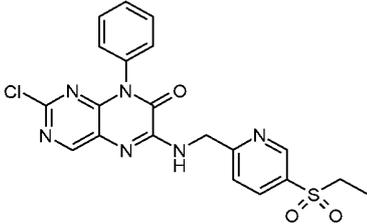
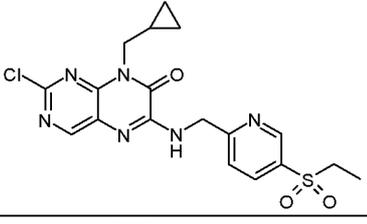
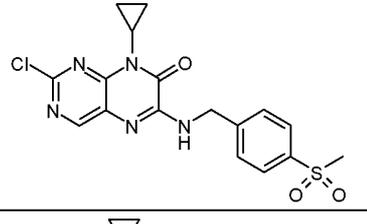
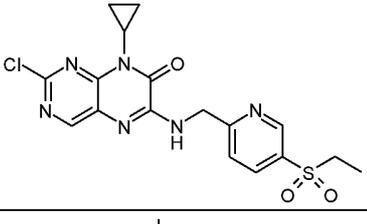
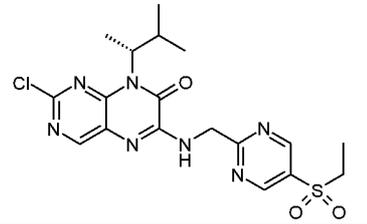
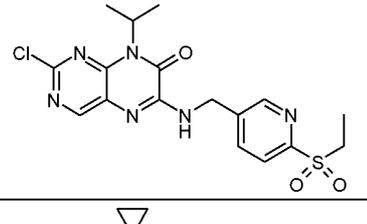
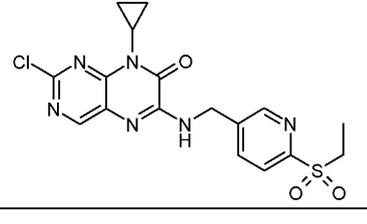
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> |
|--------------------------|---|----------------|--------------------------|
| C                        |  | 1              | 420.1                    |
| D                        |  | 1              | 451.2                    |

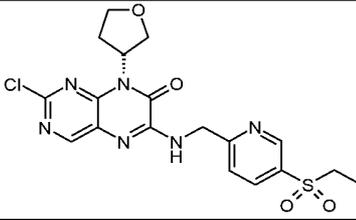
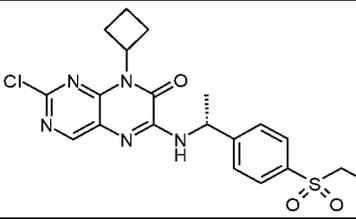
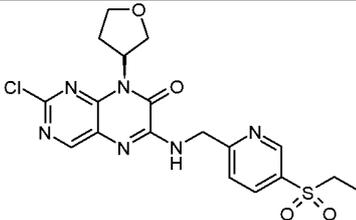
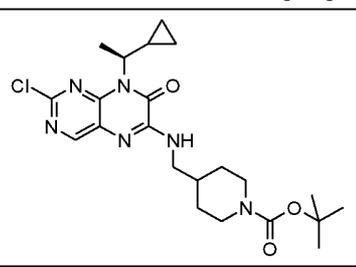
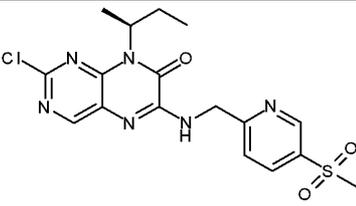
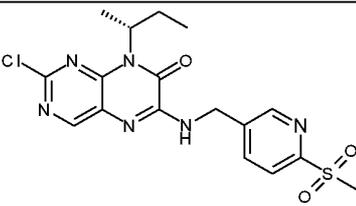
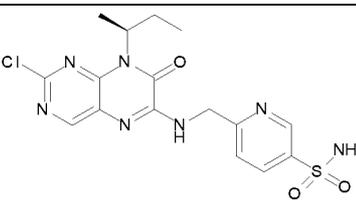
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| E                        |    | 2              | 449.3        |
| F                        |    | 1              | 437.2        |
| G                        |    | 1              | 437.2        |
| H                        |   | 1              | 451.2        |
| I                        |  | 1              | 451.2        |
| J                        |  | 1              | 422.5        |
| K                        |  | 2              | 451.1        |

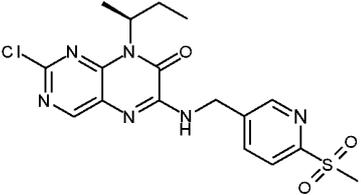
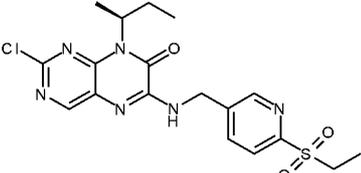
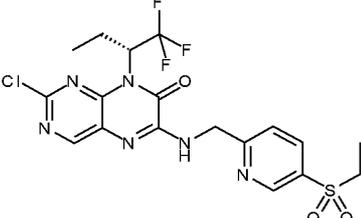
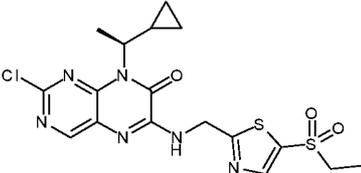
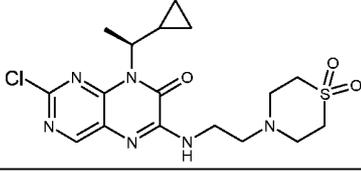
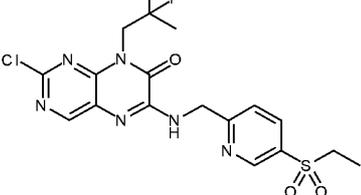
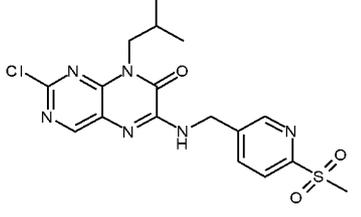
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| L                        |    | 2              | 451.1        |
| M                        |    | 1              | 453.2        |
| N                        |    | 1              | 453.2        |
| O                        |   | 1              | 465.2        |
| P                        |  | 2              | 435.2        |
| Q                        |  | 2              | 471.1        |
| R                        |  | 2              | 466.2        |

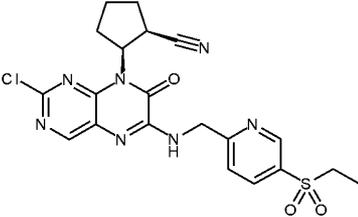
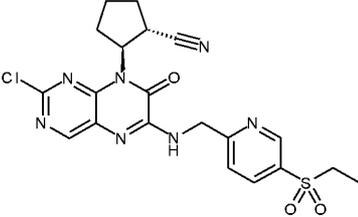
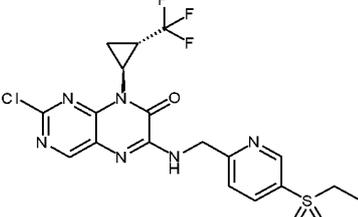
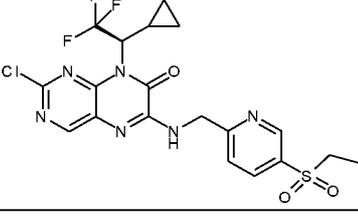
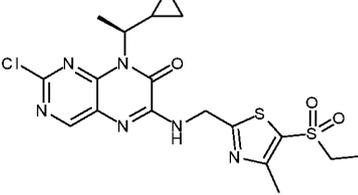
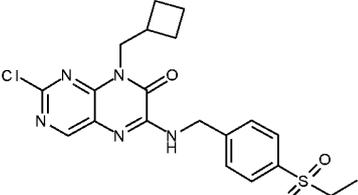
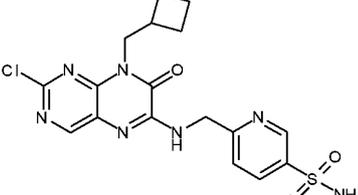
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| S                        |    | 1              | 409.1        |
| T                        |    | 1              | 434.9        |
| U                        |    | 2              | 477.0        |
| V                        |   | 2              | 476.9        |
| W                        |  | 2              | 449.1        |
| X                        |  | 1              | 451.9        |
| Y                        |  | 1              | 449.9        |

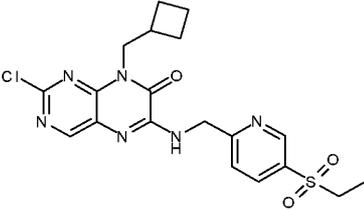
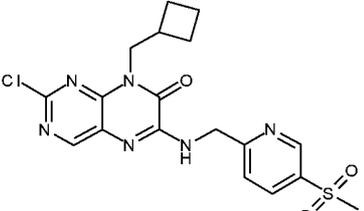
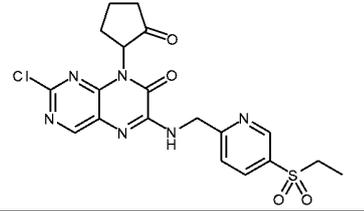
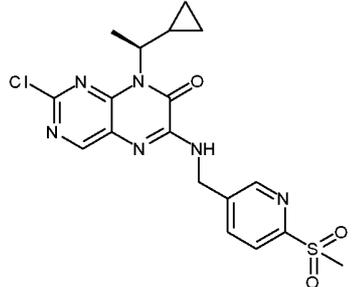
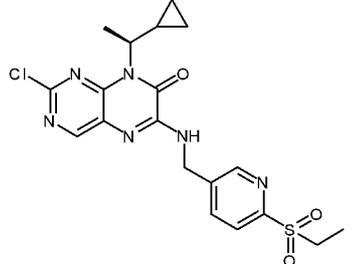
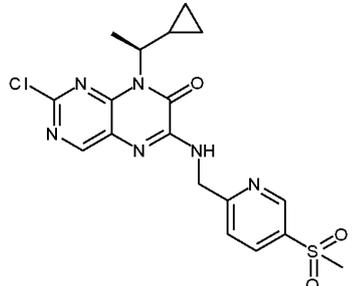
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| Z                        |    | 1              | 448.9        |
| AA                       |    | 1              | 449.0        |
| BB                       |    | 1              | 449.9        |
| CC                       |   | 1              | 455.0        |
| DD                       |  | 1              | 449.9        |
| EE                       |  | 1              | 435.9        |
| FF                       |  | 1              | 447.9        |

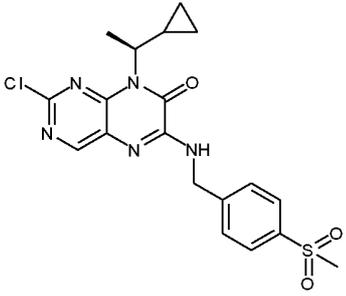
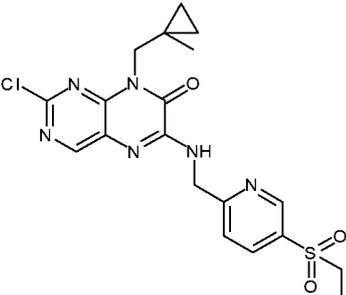
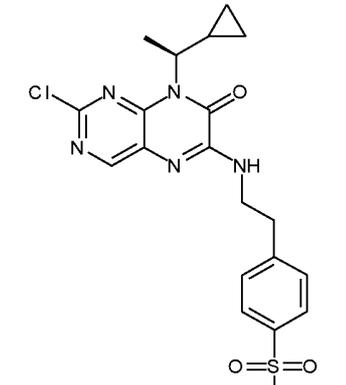
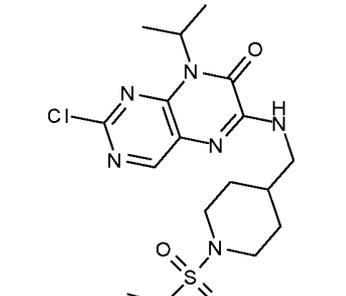
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| GG                       |    | 1              | 457.1        |
| HH                       |    | 1              | 434.9        |
| II                       |    | 1              | 406.0        |
| JJ                       |   | 1              | 421.0        |
| KK                       |  | 1              | 451.2        |
| LL                       |  | 1              | 423.1        |
| MM                       |  | 1              | 421.0        |

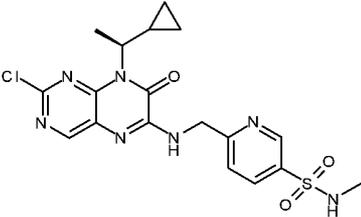
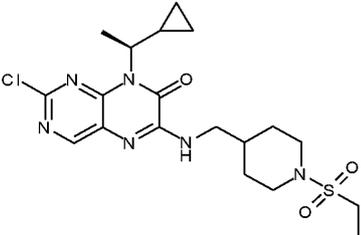
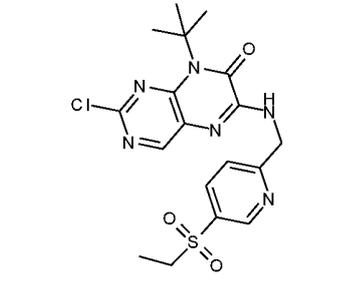
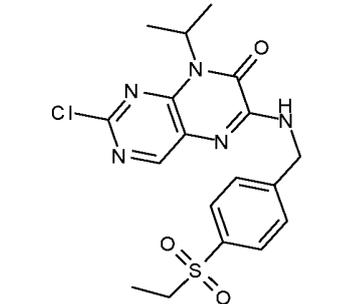
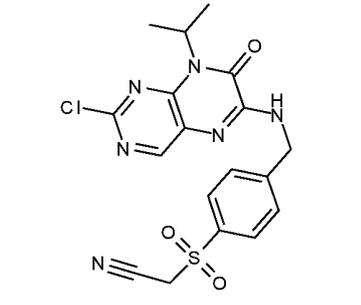
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| NN                       |    | 1              | 451.0        |
| OO                       |    | 1              | 447.9        |
| PP                       |    | 1              | 451.0        |
| QQ                       |   | 1              | 463.0        |
| RR                       |  | 1              | 423.3        |
| SS                       |  | 1              | 423.3        |
| TT                       |  | 1              | 424.3        |

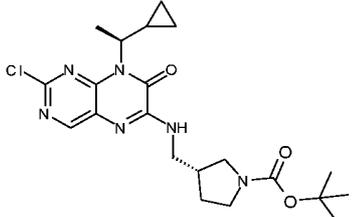
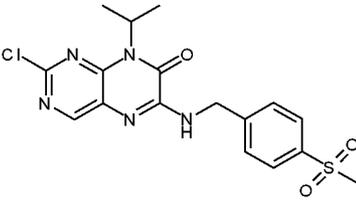
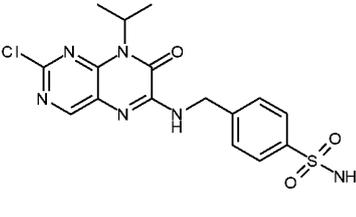
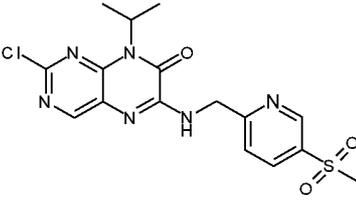
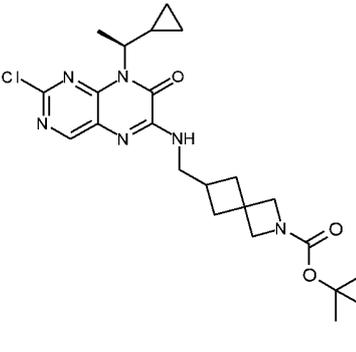
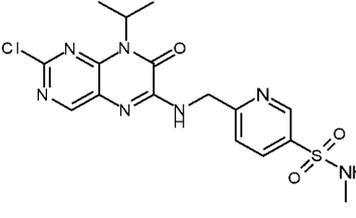
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| UU                       |    | 1              | 423.3        |
| VV                       |    | 1              | 437.3        |
| WW                       |    | 2              | 491.3        |
| XX                       |   | 1              | 455.3        |
| YY                       |  | 2              | 427.3        |
| ZZ                       |  | 1              | 455.4        |
| AAA                      |  | 1              | 423.3        |

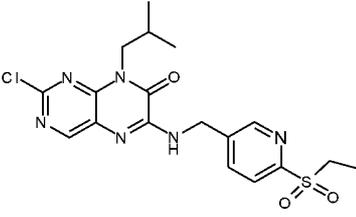
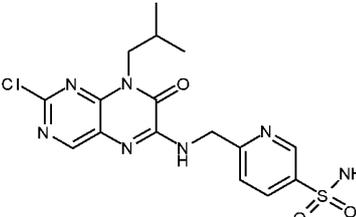
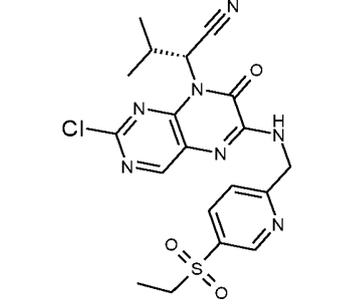
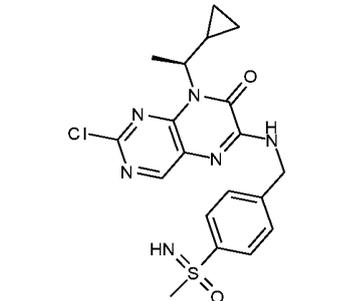
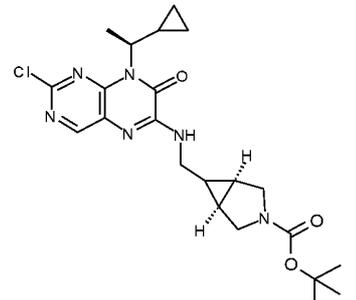
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| BBB                      |    | 1              | 474.1        |
| CCC                      |    | 1              | 474.1        |
| DDD                      |    | 2              | 489.1        |
| EEE                      |   | 2              | 503.3        |
| FFF                      |  | 1              | 469.3        |
| GGG                      |  | 1              | 448.1        |
| HHH                      |  | 1              | 436.3        |

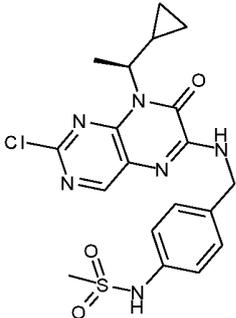
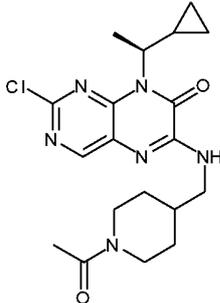
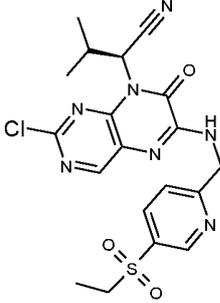
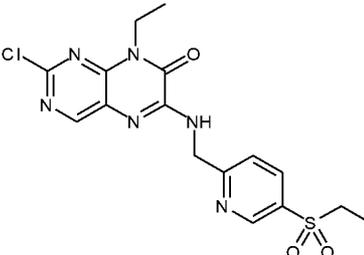
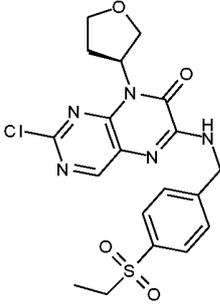
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| III                      |    | 1              | 449.3        |
| JJJ                      |    | 1              | 435.3        |
| KKK                      |    | 1              | 463.1        |
| LLL                      |   | 1              | 435.2        |
| MMM                      |  | 1              | 448.9        |
| NNN                      |  | 1              | 435.2        |

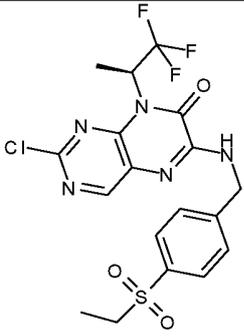
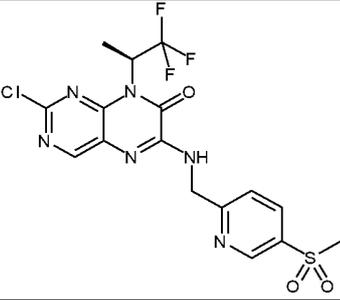
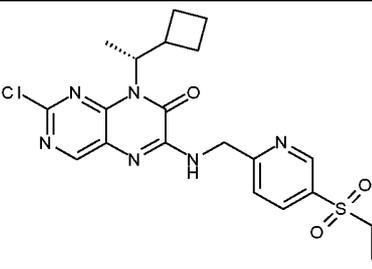
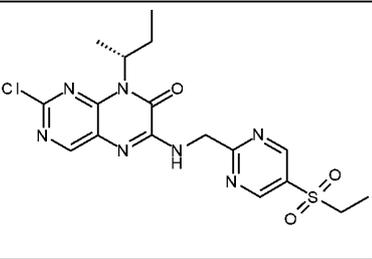
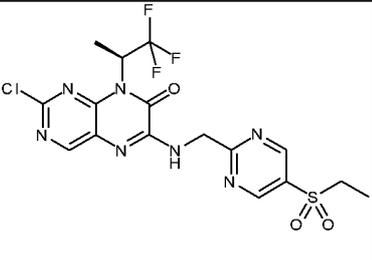
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| OOO                      |    | 1              | 434.9        |
| PPP                      |    | 1              | 449.2        |
| QQQ                      |   | 1              | 448.2        |
| RRR                      |  | 1              | 429.0        |

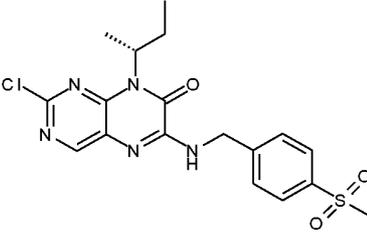
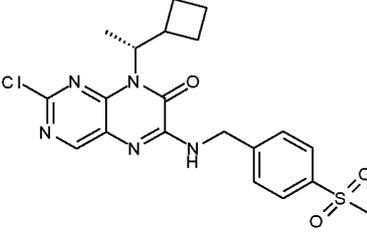
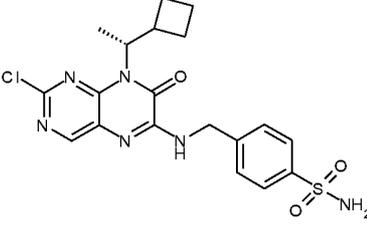
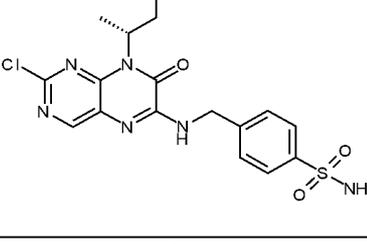
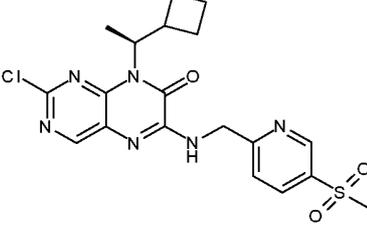
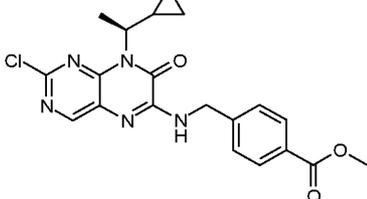
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| SSS                      |    | 1              | 450.0        |
| TTT                      |    | 1              | 441.2        |
| UUU                      |   | 1              | 436.9        |
| VVV                      |  | 1              | 422.0        |
| WWW                      |  | 1              | 432.9        |

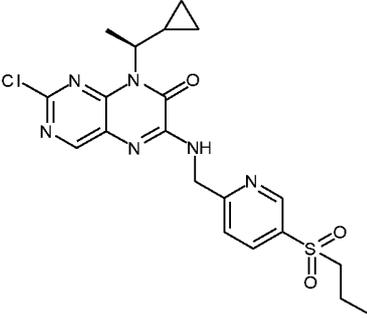
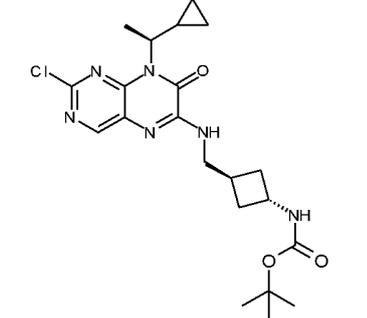
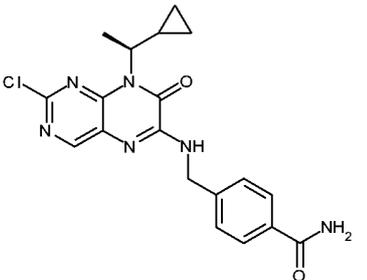
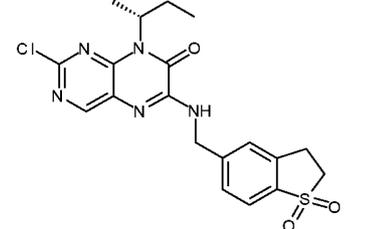
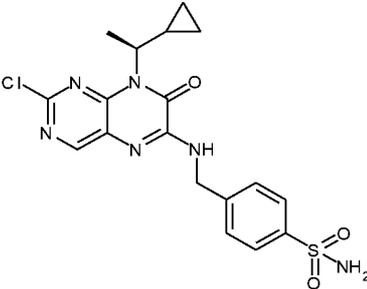
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| XXX                      |    | 1              | 449.0        |
| YYY                      |    | 1              | 407.8        |
| ZZZ                      |    | 1              | 408.8        |
| AAAA                     |   | 1              | 408.9        |
| BBBB                     |  | 1              | 475.0        |
| CCCC                     |  | 1              | 423.9        |

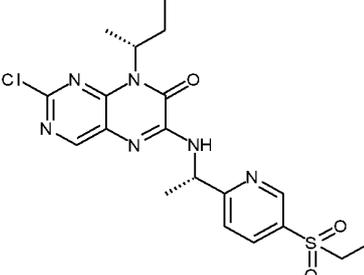
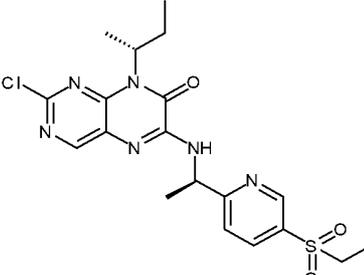
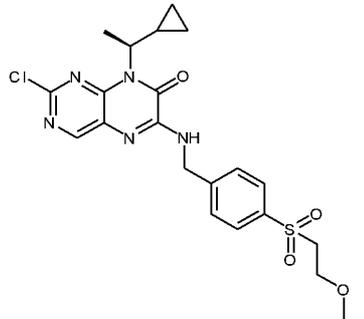
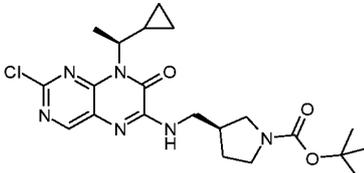
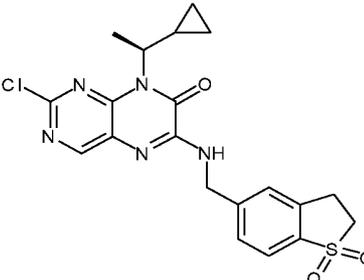
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| DDDD                     |    | 1              | 436.9        |
| EEEE                     |    | 1              | 424.3        |
| FFFF                     |   | 2              | 461.9        |
| GGGG                     |  | 1              | 433.0        |
| HHHH                     |  | 1              | 461.0        |

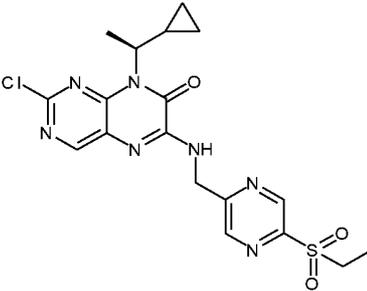
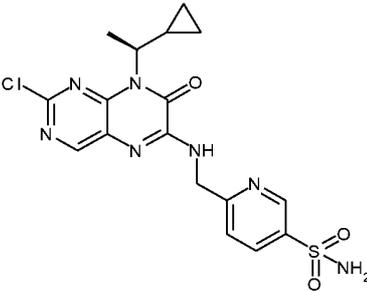
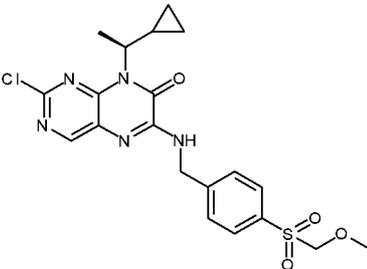
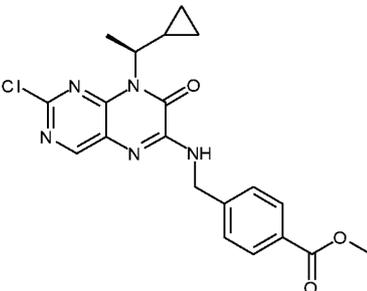
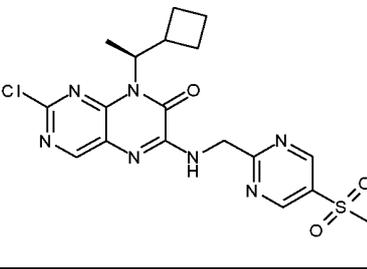
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| III                      |    | 1              | 448.9        |
| JJJJ                     |    | 1              | 405.0        |
| KKKK                     |   | 2              | 461.9        |
| LLLL                     |  | 1              | 409.2        |
| MMMM                     |  | 1              | 449.9        |

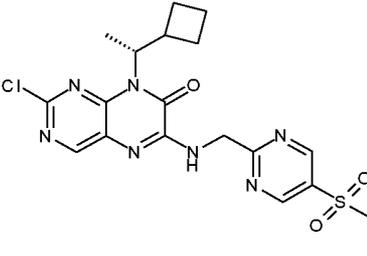
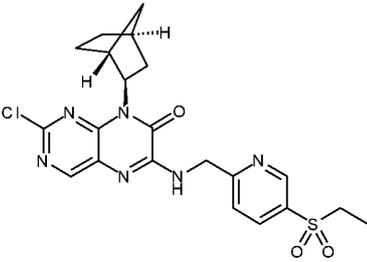
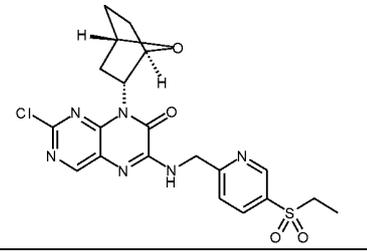
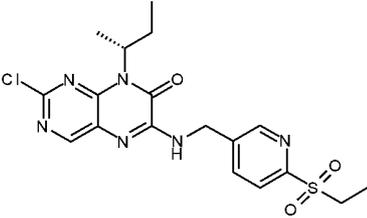
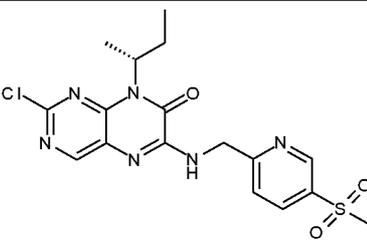
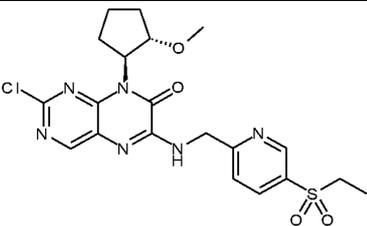
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| NNNN                     |    | 2              | 475.9        |
| O000                     |    | 2              | 463.2        |
| PPPP                     |   | 1              | 463.2        |
| QQQQ                     |  | 1              | 438.1        |
| RRRR                     |  | 2              | 477.9        |

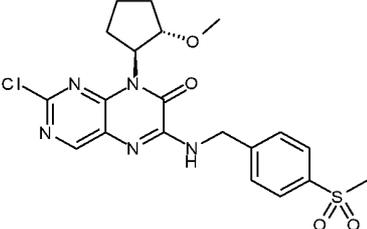
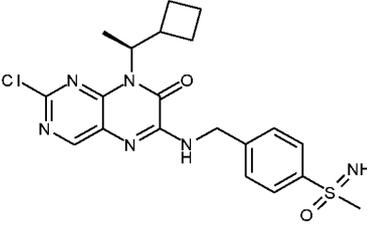
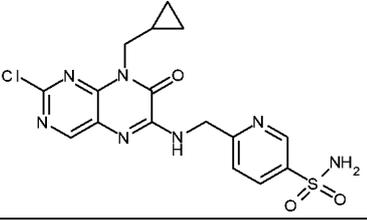
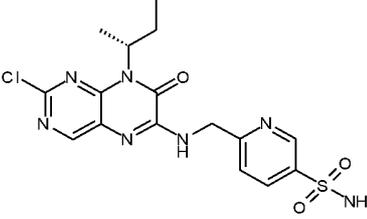
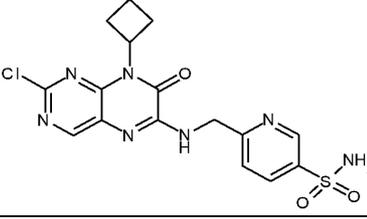
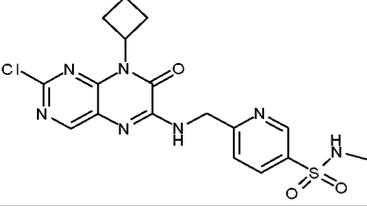
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| SSSS                     |    | 1              | 422.1        |
| TTTT                     |    | 1              | 448.2        |
| UUUU                     |   | 1              | 449.2        |
| VVVV                     |  | 1              | 423.1        |
| WWWW                     |  | 1              | 463.2        |
| XXXX                     |  | 1              | 414.0        |

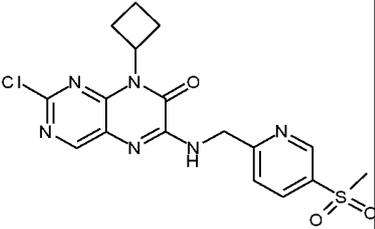
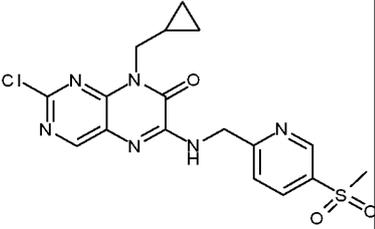
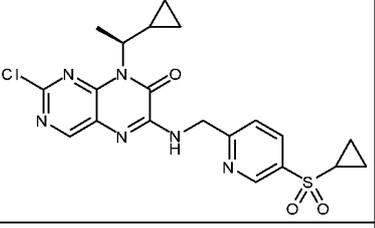
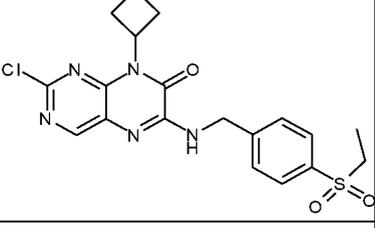
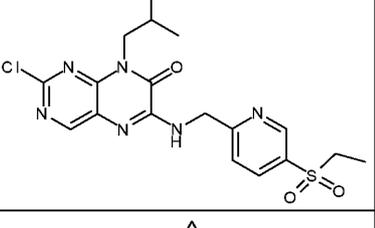
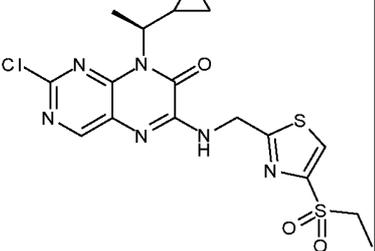
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| YYYY                     |    | 1              | 463.2        |
| ZZZZ                     |    | 1              | 449.3        |
| AAAAA                    |   | 1              | 399.3        |
| BBBBB                    |  | 1              | 433.9        |
| CCCCC                    |  | 1              | 435.9        |

| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| DDDDD                    |    | 1              | 451.0        |
| EEEE                     |    | 1              | 451.0        |
| FFFF                     |   | 1              | 477.9        |
| GGGG                     |  | 1              | 449.0        |
| HHHH                     |  | 1              | 446.0        |

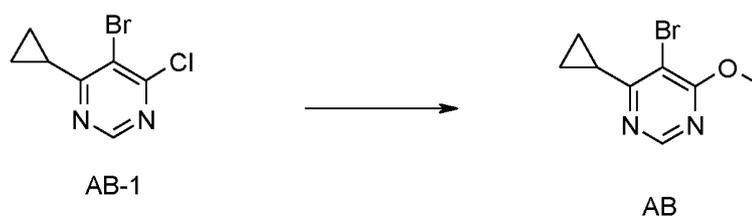
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| IIII                     |    | 1              | 450.0        |
| JJJJ                     |    | 1              | 435.9        |
| KKKKK                    |   | 1              | 464.0        |
| LLLLL                    |  | 1              | 414.0        |
| MMMMM                    |  | 1              | 464.3        |

| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| NNNNN                    |    | 1              | 464.3        |
| O0000                    |    | 1              | 475.2        |
| PPPPP                    |   | 1              | 477.3        |
| QQQQQ                    |  | 1              | 437.2        |
| RRRRR                    |  | 1              | 423.2        |
| SSSSS                    |  | 1              | 479.3        |

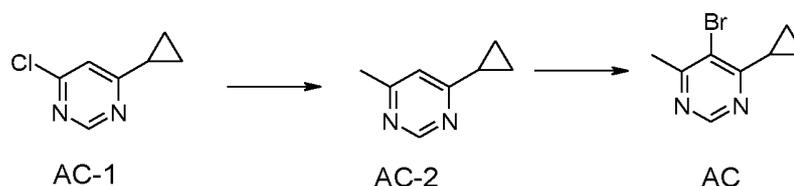
| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| TTTTT                    |    | 1              | 464.1        |
| UUUUU                    |    | 1              | 447.3        |
| VVVVV                    |    | 1              | 422.2        |
| WWWWW                    |   | 1              | 424.1        |
| XXXXX                    |  | 1              | 422.2        |
| YYYYY                    |  | 1              | 436.3        |

| Промежуточное соединение | Структура   | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|---|----------------|--------------|
| ZZZZZ                    |    | 1              | 421.2        |
| AAAAAA                   |    | 1              | 421.2        |
| BBBBBB                   |    | 1              | 461.3        |
| CCCCCC                   |   | 1              | 434.3        |
| DDDDDD                   |  | 1              | 437.3        |
| EEEEEE                   |  | 1              | 455.3        |

| Промежуточное соединение | Структура | Способ синтеза | $m/z[M+H]^+$ |
|--------------------------|-----------|----------------|--------------|
| FFFFFF                   |           | 1              | 423.3        |
| GGGGGG                   |           | 1              | 465.1        |
| HHHHHH                   |           | 1              | 493.2        |

**Способ 3:****Синтез промежуточного соединения АВ**

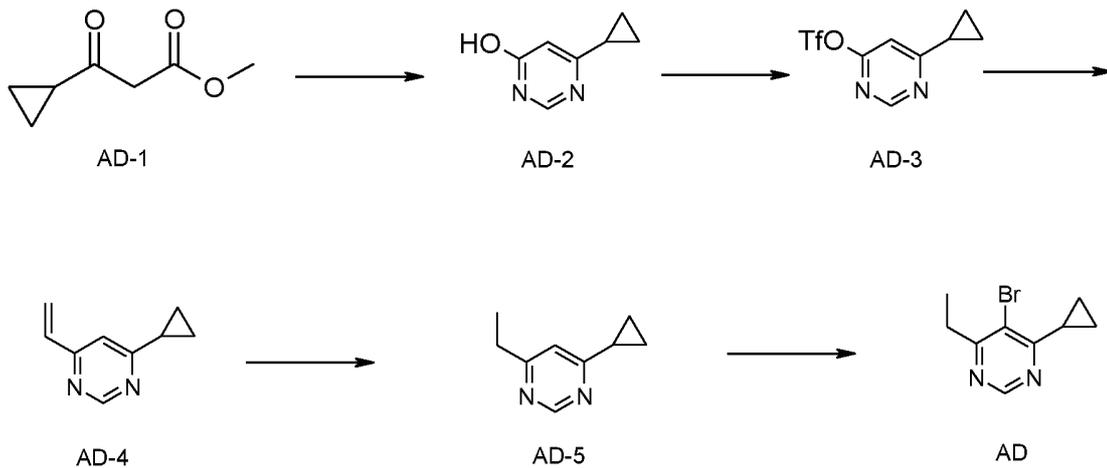
К раствору **AB-1** (300 мг, 1.29 ммоль) в безводном MeOH (15 мл) добавляли NaOMe (208 мг, 3.86 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения АВ**. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  230.8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Способ 4:****Синтез промежуточного соединения AC**

К раствору **AC-1** (320 мг, 2.07 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (520 мг, 4.14 ммоль), и водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2М, 3.1 мл, 6.21 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли дихлорпалладий 4-дитрет-бутилфосфанил-N,N-диметил-анилин (73 мг, 0.10 ммоль). Смесь нагревали до 130 °С в течение 40 мин в микроволновом реакторе. Смесь разбавляли с помощью MeOH (5 мл), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **AC-2**.

К раствору **AC-2** (363 мг, 2.71 ммоль) в EtOH (10 мл) при -10 °С добавляли  $\text{Br}_2$  (432 мг, 2.71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения AC**. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  214.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Способ 5:****Синтез промежуточного соединения AD**



Смесь **AD-1** (100.0 г, 0.70 моль), формаимидин ацетата (146 г, 1.4 моль) и NaOMe (266.0 г, 4.9 моль) в MeOH (2 л) перемешивали при 16 °С в течение 2 дней. Реакционную смесь нейтрализовали до значения pH 7 с помощью уксусной кислоты, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AD-2**.

К перемешиваемому раствору **AD-2** (66.0 г, 0.48 моль) и TEA (145.1 г, 1.44 моль) в DCM (1.5 л) при 0 °С по каплям добавляли раствор Tf<sub>2</sub>O (164.2 г, 0.58 моль) в DCM (500 мл), и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (200 мл), и экстрагировали с помощью DCM (3 x 500 мл). Объединённую органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AD-3**.

Смесь **AD-3** (17.0 г, 0.06 моль), пинаколэфира винилбороновой кислоты (29.3 г, 0.09 моль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26.3 г, 0.19 моль), Ag<sub>2</sub>O (1.7 г, 10% масс) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.7 г, 10% масс) в безводном ТГФ (400 мл) перемешивали с нагреванием с обратным холодильником при атмосфере N<sub>2</sub> в течение 18 ч. Смесь охлаждали до кт и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AD-4**.

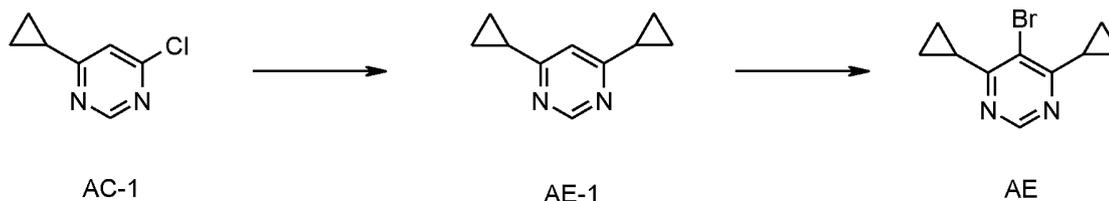
Смесь **AD-4** (27.3 г, 0.28 моль) и RaNi (30.0 г, 10% мас) в EtOH (500 мл) перемешивали при атмосфере H<sub>2</sub> в течение 16 ч. Сосуд продували с помощью N<sub>2</sub> и

содержимое фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный **AD-5** (19.6 г) непосредственно использовали.

К перемешиваемому раствору **AD-5** (19.6 г, 0.13 моль) в EtOH (300 мл) при -10 °С добавляли Br<sub>2</sub> (52.9 г, 0.33 моль). После добавления, смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью добавления 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3(вод)</sub> раствора и подщелачивали с помощью 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3(вод)</sub> раствора с доведением значения ~рН 8. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения AD**. МС (ES<sup>+</sup>): *m/z* 228.9 [M+H]<sup>+</sup>.

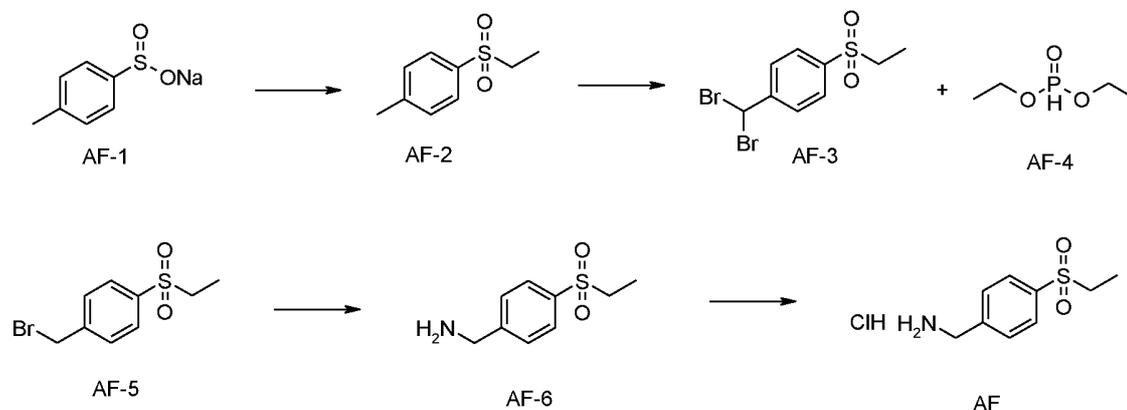
#### Способ 6:

#### Синтез промежуточного соединения АЕ



К раствору **AC-1** (2.50 г, 16.17 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (4.17 г, 48.51 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (вод) (2М, 24.26 мл, 48.51 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (572.5 мг, 0.81 ммоль). Сосуд запечатывали и нагревали до 130 °С в течение 2 ч. Сосуд охлаждали до кт, разбавляли MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AE-1**.

К раствору **AE-1** (660 мг, 4.12 ммоль) в EtOH (15 мл) при -10 °С добавляли Br<sub>2</sub> (658 мг, 4.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. NH<sub>3</sub> в MeOH растворе (2н., 1 мл) добавляли, чтобы нейтрализовать. Смесь концентрировали и очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения АЕ**. МС (ES<sup>+</sup>): *m/z* 240.9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Способ 7:****Синтез промежуточного соединения AF**

Смесь **AF-1** (100 г, 561 ммоль), EtI (131 г, 842 ммоль) и ТВАВ (18 г, 56 ммоль) в H<sub>2</sub>O (200 мл), ацетона (150 мл) и толуола (150 мл) перемешивали в запечатанном сосуде при 80 °С в течение 18 ч. Смесь разделяли между H<sub>2</sub>O и EtOAc.

Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AF-2**.

Смесь **AF-2** (200 г, 1.09 моль), NBS (425.02 г, 2.39 моль) и AIBN (17.82 г, 108.54 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (1.40 L) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь разделяли между H<sub>2</sub>O и DCM. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали с получением **AF-3**.

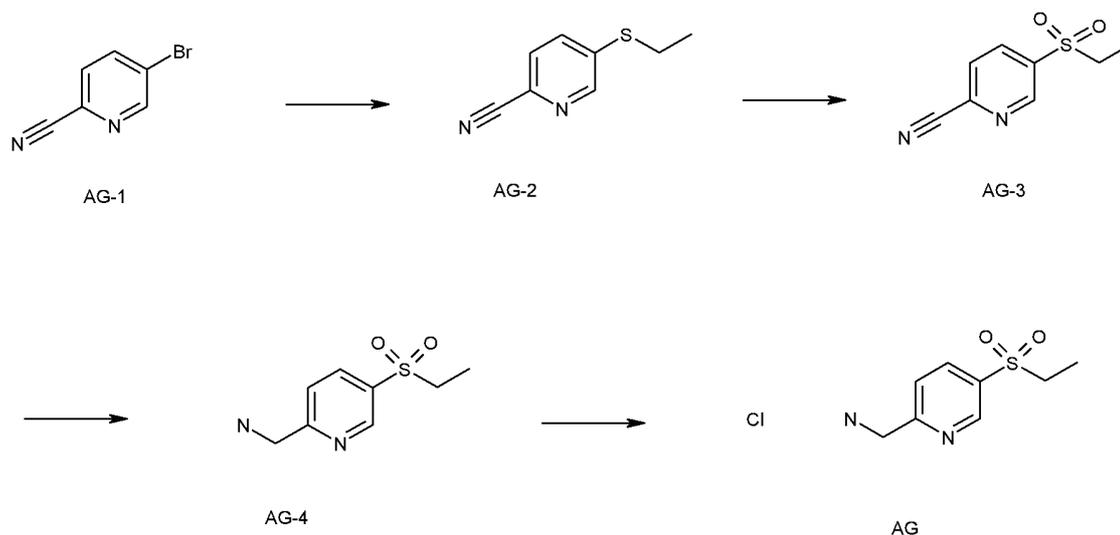
К раствору **AF-3** (333 г, 974 ммоль) и DIEA (129 г, 1 моль) в ACN (500 мл) при 0 °С по каплям добавляли **AF-4** (138 г, 1 моль) в ACN (150 мл). Смесь перемешивали в течение 5 ч, и затем концентрировали. Полученный остаток кристаллизовали из MeOH с получением **AF-5**.

Раствор **AF-5** (50 г, 190 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли в раствор NH<sub>3</sub> в MeOH (2н., 800 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч, и затем концентрировали. Полученный остаток кристаллизовали из EtOAc с получением **AF-6**.

Раствор **AF-6** (50 г, 250 ммоль) в HCl в MeOH (1н., 250 мл) перемешивали при кт в течение 12 ч, и затем концентрировали с получением промежуточного соединения **AF** в виде соли HCl. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  200.4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Способ 8:

#### Синтез промежуточного соединения **AG**



Смесь **AG-1** (8.0 г, 43.96 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.88 г, 57.1 ммоль) и этантиолата натрия (4.06 г, 48.3 ммоль) в NMP (60.0 мл) при N<sub>2</sub> перемешивали при кт в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O, и фильтровали. Твердые вещества промывали с помощью H<sub>2</sub>O, и сушили в условиях вакуума с получением **AG-2**.

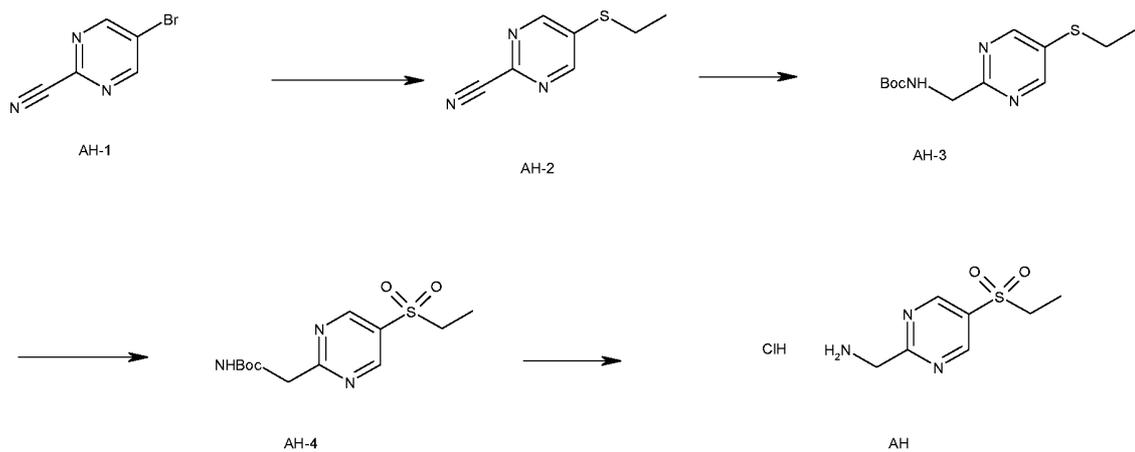
К суспензии **AG-2** (6.0 г, 36.6 ммоль) в AcOH (2.63 г, 43.8 ммоль) добавляли раствор KMnO<sub>4</sub> (5.78 г, 36.6 ммоль) в H<sub>2</sub>O (20.0 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AG-3**.

Раствор **AG-3** (3.3 г, 16.8 ммоль) и Pd/C (500 мг, 10% катализатор на угле) в MeOH (30 мл) перемешивали при кт при H<sub>2</sub> (50 фунт/кв.д) в течение 8 ч. Сосуд продували с помощью N<sub>2</sub>, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением **AG-4**.

К перемешиваемому раствору **AG-4** (2.5 г, 12.5 ммоль) в EtOAc (30 мл) добавляли HCl в EtOAc (2н., 20.0 мл). Раствор перемешивали при кт в течение 5 ч, и затем фильтровали с получением **промежуточного соединения AG**. МС (ES<sup>+</sup>): m/z 201.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Способ 9:

#### Синтез промежуточного соединения АН



Смесь **АН-1** (113 г, 0.62 моль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (171 г, 1.24 моль) и этантиолата натрия (67 г, 0.80 моль) в ДМФ (2 л) перемешивали при кт при N<sub>2</sub> в течение 18 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O, и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **АН-2**.

Раствор **АН-2** (20.0 г, 0.12 моль), RaNi (40 г), Вос<sub>2</sub>O (31.7 г, 0.14 моль) и TEA (24.5 г, 0.24 моль) в ТГФ (600 мл) перемешивали при кт при H<sub>2</sub> (50 фунт/кв.д) в течение 12 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **АН-3**.

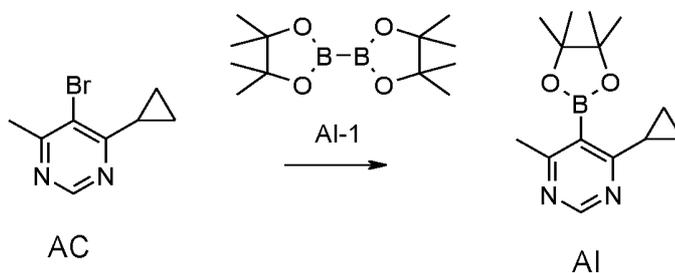
К суспензии **АН-3** (65 г, 0.24 моль) в AcOH (200 мл) при -10 °С добавляли по каплям раствор KMnO<sub>4</sub> (45.8 г, 0.29 моль) в воде (500 мл). После полного добавления, реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O и подщелачивали с помощью водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до значения ~pH 8, и экстрагировали

с помощью EtOAc. Объединённые органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), декантировали, и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью кристаллизации с получением **АН-4**.

К перемешиваемому раствору соединения **АН-4** (46.5 г, 0.15 моль) в MeOH (300 мл) добавляли 4М HCl в MeOH (300 мл) при кт и перемешивали в течение 15 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью кристаллизации с получением **промежуточного соединения АН**. МС (ES+):  $m/z$  202.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Способ 10:

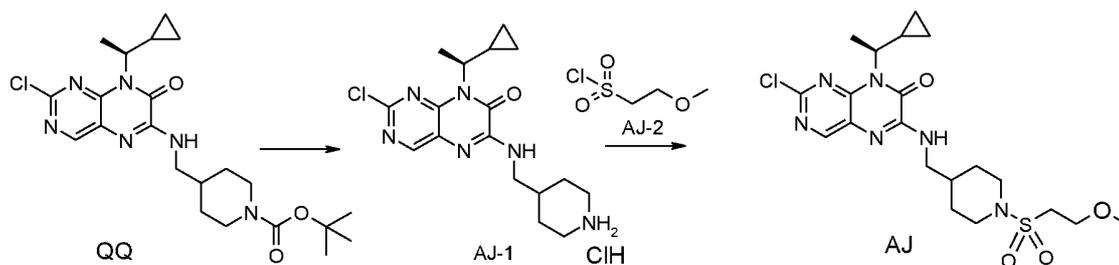
#### Синтез промежуточного соединения АI



Суспензию **AC** (2 г, 9.4 ммоль), **AI-1** (4.8 г, 18.8 ммоль), KOAc (2.8 г, 28.2 ммоль), и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1.15 г, 0.15 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали при 100 °C в течение 18 ч. После охлаждения до кт, смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x50 мл). Объединённую органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **AI**. МС (ES+):  $m/z$  262.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Способ 11:

#### Синтез промежуточного соединения АJ

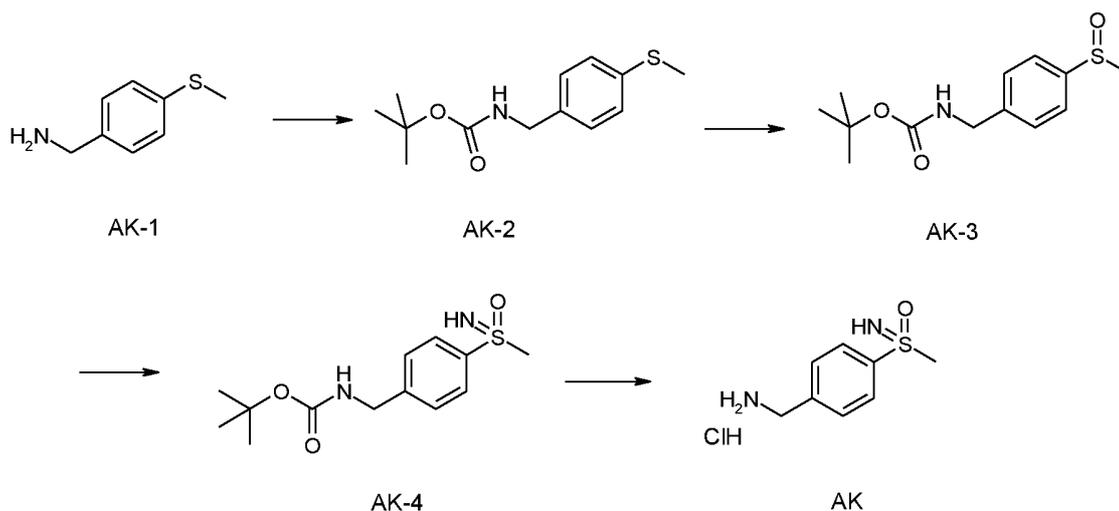


К раствору **QQ** (509 мг, 1.1 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли HCl в диоксане (4н., 1.1 мл, 4.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с помощью диэтилового эфира и фильтровали с получением **промежуточного соединения AJ-1**.

К раствору **AJ-1** (200 мг, 0.55 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TEA (0.77 мл, 5.51 ммоль), с последующим **AJ-2** (175 мг, 1.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью воды (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения AJ**. МС (ES<sup>+</sup>): m/z 485.0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Способ 12:

#### Синтез промежуточного соединения АК



К раствору **АК-1** (2.00 г, 13.1 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (3.45 мл, 15.0 ммоль) и ТЕА (3.64 мл, 26.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч, и затем разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органические слои концентрировали с получением **АК-2**.

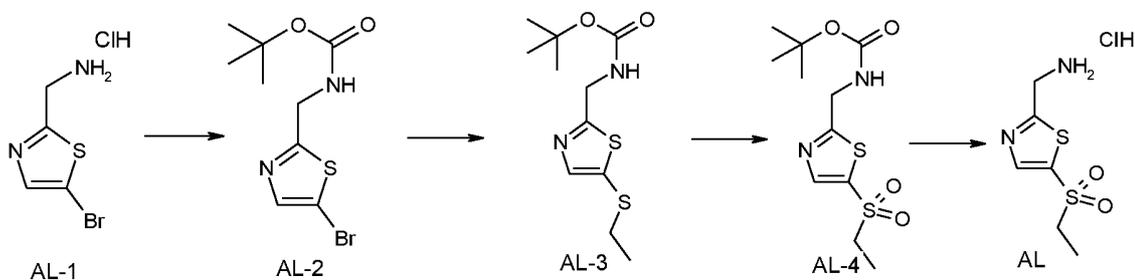
К раствору **АК-2** (3.3 г, 13.1 ммоль) в  $\text{AcOH}$  (10 мл) медленно добавляли  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.37 мл, 13.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч, и затем гасили с помощью насыщенного  $\text{Na}_2\text{SO}_3(\text{вод})$  и нейтрализовали с помощью 1н.  $\text{NaOH}(\text{вод})$ . Смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , и концентрировали с получением **АК-3**.

К смеси **АК-3** (1.0 г, 3.7 ммоль),  $\text{MgO}$  (600 мг, 14.9 ммоль), трифторацетамида (839 мг, 7.4 ммоль), и  $\text{Rh(II)}$  уксусного димера (115 мг, 0.26 ммоль) в  $\text{DCM}$  (10 мл) добавляли (диацетоксид)бензол (1.79 г, 5.6 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 18 ч, и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в  $\text{MeOH}$ , фильтровали через набивку кизельгура и к этому добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.55 г, 18.6 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 18 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **АК-4**.

К перемешиваемому раствору соединения **АК-4** (585 мг, 2.1 ммоль) в  $\text{DCM}$  (2 мл) добавляли  $\text{HCl}$  в диоксане (4н., 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 ч, и затем концентрировали с получением **промежуточного соединения АК**. МС (ES+):  $m/z$  185.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Способ 13:

#### Синтез промежуточного соединения AL

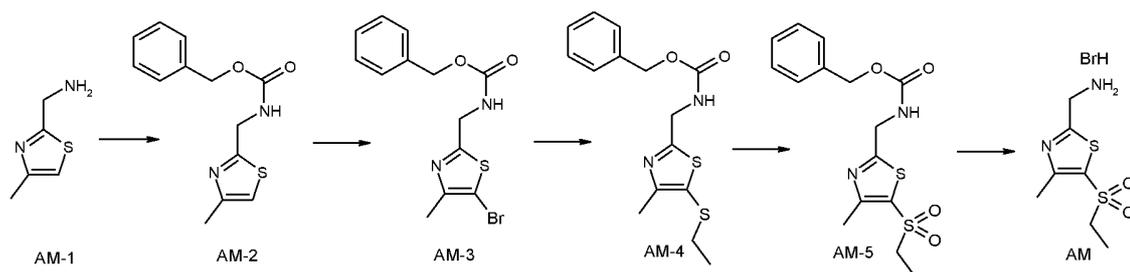


К раствору **AL-1** (500 мг, 2.18 ммоль) в ACN (12 мл) добавляли DIEA (0.46 мл, 2.61 ммоль),  $\text{Vos}_2\text{O}$  (1.02 г, 4.68 ммоль), с последующим добавлением DMAP (13.3 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2.5 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли EtOAc и промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ , затем соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **AL-2**.

Смесь **AL-2** (250 мг, 0.85 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (39 мг, 0.043 ммоль) Xanphos (41 мг, 0.071 ммоль), Josiphos (13 мг, 0.024 ммоль) и TEA (0.83 мл, 0.97 ммоль) в толуоле (17 мл) дегазировали и нагревали до  $115\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до кт и добавляли этантиол (0.076 мл, 1.02 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $115\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **AL-3**.

К раствору **AL-3** (200 мг, 0.71 ммоль) в ацетоне (14 мл) добавляли раствор оксона (961 мг, 1.56 ммоль) в воде (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Смесь концентрировали, затем разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали с помощью DCM дважды. Органические слои объединяли и промывали с помощью солевого раствора, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением **AL-4**.

К раствору **AL-4** (206 мг, 0.67 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли HCl в диоксане (4н., 1.68 мл, 6.73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением **AL** в виде соли HCl. MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  207.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Способ 14:****Синтез промежуточного соединения АМ**

К раствору **АМ-1** (1 г, 7.80 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °С добавляли DIEA (4.08 мл, 23.40 ммоль) с последующим покапельным добавлением бенzilхлорформиата (1.52 мл, 10.14 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали, разбавляли водой, и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой затем промывали нас. вод. NaHCO<sub>3</sub> (2X), H<sub>2</sub>O (2X), и солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **АМ-2**.

К раствору **АМ-2** (1 г, 3.81 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С добавляли по каплям Br<sub>2</sub> (0.30 мл, 5.91 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой затем промывали нас. вод. NaHCO<sub>3</sub> (2X), водой (2X) и солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **АМ-3**.

**АМ-4** синтезировали по аналогии с методикой для **промежуточного соединения АЛ-3**.

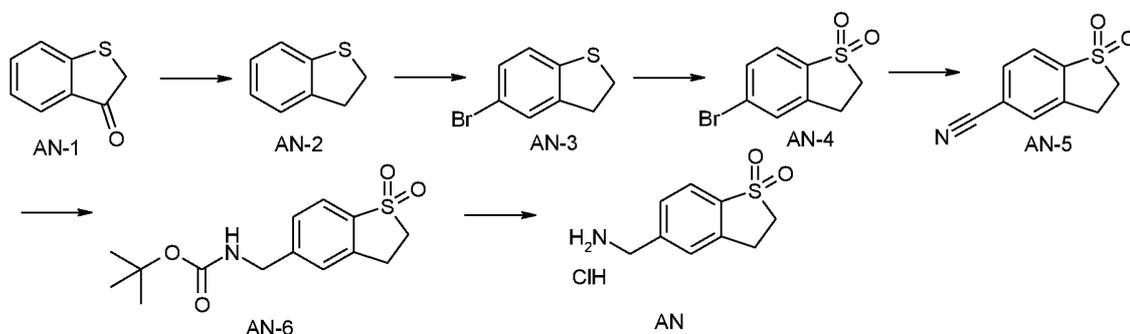
**АМ-5** синтезировали по аналогии с методикой для **промежуточного соединения АЛ-4**.

К раствору **АМ-5** (146 мг, 0.41 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (150 мг) и смесь перемешивали при кт в атмосфере H<sub>2</sub> в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали и затем HBr в уксусной кислоте (1.5 мл, 33 масс%) добавляли.

Смесь перемешивали при кт в течение 2.5 ч, и затем фильтровали с получением **AM** в виде соли HCl. МС (ES<sup>+</sup>): m/z 221.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Способ 15:

#### Синтез промежуточного соединения AN



К раствору **AN-1** (6 г, 3.99 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> гидрат (31.1 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин. Смесь охлаждали до кт, и затем концентрировали. Остаток растворяли в диэтиленгликоле (20 мл) и добавляли KOH (6.72 г, 120 ммоль). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 18 ч. Смесь охлаждали до кт, разбавляли с помощью EtOAc и значение pH довели с помощью 1н. HCl до pH < 4. Органические слои промывали с помощью солевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AN-2**.

К раствору **AN-2** (1.3 г, 9.54 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям Br<sub>2</sub> (1.53 г, 9.57 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 12 ч. Смесь гасили с помощью вод. NaHSO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью DCM дважды. Органические слои объединяли и промывали с помощью солевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AN-3**.

**AN-4** синтезировали по аналогии с методикой для **промежуточного соединения AN-4**.

К раствору **AN-4** (800 мг, 3.24 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли CuI (920 мг, 4.83 ммоль) и CuCN (397 мг, 4.43 ммоль). С помощью микроволн реакцию смесь нагревали при 200 °С в течение 3 ч. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O, экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью солевого раствора,

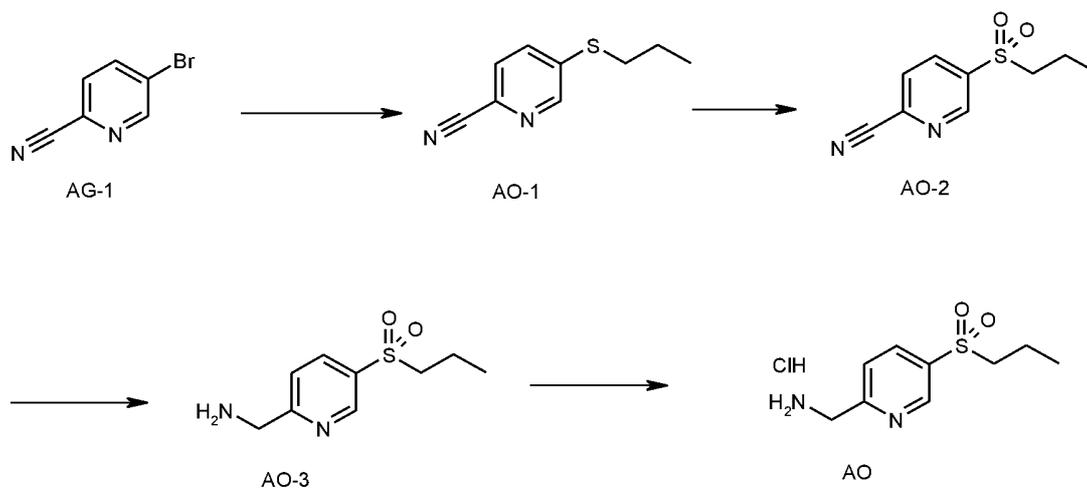
сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью перекристаллизации с получением **AN-5**.

**AN-6** синтезировали по аналогии с методикой для **промежуточного соединения AN-3**.

**AN** синтезировали по аналогии с методикой для **промежуточного соединения AN**. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  198.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Способ 16:

#### Синтез промежуточного соединения **AO**



К раствору 1-пропантиолата натрия (12.8 г, 130 ммоль) в ACN (150 мл) при ниже 20 °С добавляли по порциям **AG-1** (19.8 г, 108 ммоль). Смесь затем перемешивали при кт в течение 16 ч, выливали в воду (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Объединённую органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **AO-1**.

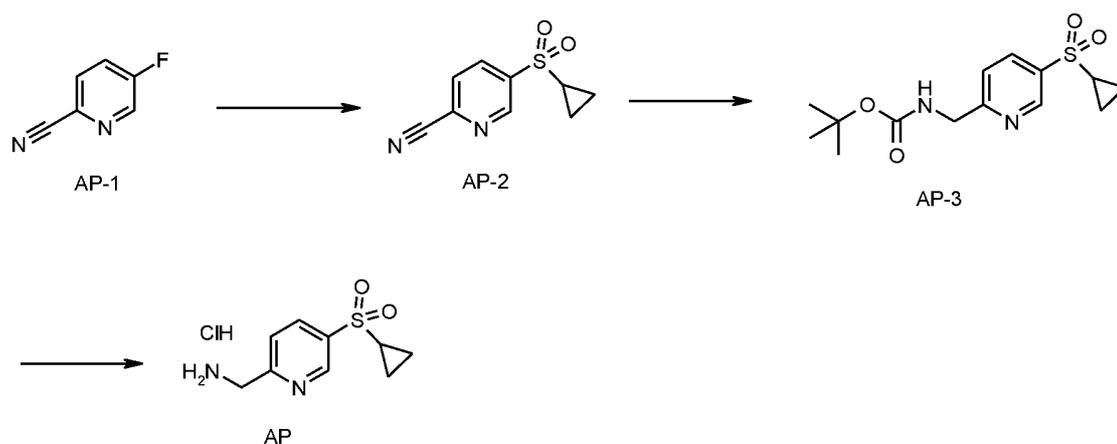
К перемешиваемому раствору **AO-1** (16.5 г, 83.0 ммоль) в AcOH (150 мл) при ниже 10 °С добавляли раствор  $\text{KMnO}_4$  (14.5 г, 92.0 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. смесь разбавляли водой, подщелачивали добавлением нас. вод.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SFC с получением **AO-2**.

Смесь **АО-2** (7.80 г, 37.0 ммоль) и Ra Ni (8.00 г) в MeOH (100 мл) перемешивали при кт при H<sub>2</sub> в течение 18 ч. После фильтрации и концентрации остаток очищали с помощью MPLC с получением **АО-3**.

К твердому **АО-3** (7.40 г, 35.0 ммоль) добавляли этиловый эфир уксусной кислоты (2 мл) и HCl в EtOAc (100 мл). раствор перемешивали при кт в течение 5 ч и твердые вещества фильтровали с получением **промежуточного соединения АО**.

### Способ 17:

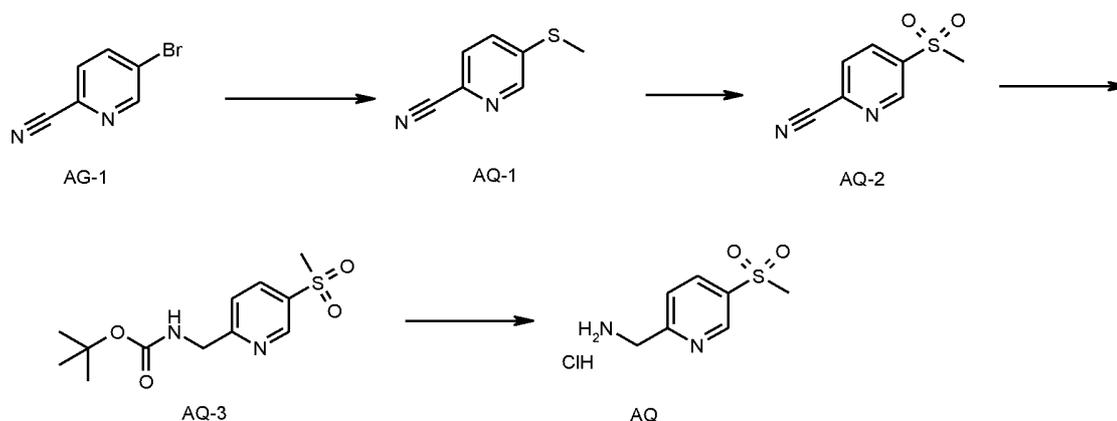
#### Синтез промежуточного соединения AP



Смесь **AP-1** (12.8 г, 130 ммоль), циклопропансульфоната натрия (53.1 г, 369 ммоль) и CuI (23.3 г, 123 ммоль) в ДМСО (150 мл) перемешивали при 110 °С в течение 2 ч. После охлаждения до кт, раствор выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединённую органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью MPLC с получением **AP-2**.

Смесь **AP-2** (10.3 г, 49 ммоль), Ra Ni (25.0 г), Вos<sub>2</sub>O (16.2 г, 74 ммоль) и TEA (10.0 г, 99 ммоль) в MeOH (250 мл) перемешивали при атмосфере H<sub>2</sub> при кт в течение 18 ч. После фильтрации и концентрации остаток очищали с помощью MPLC до **AP-3**.

К раствору **AP-3** (6.90 г, 22 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли HCl в EtOH (60 мл). Раствор перемешивали при кт в течение 3 ч и концентрировали и перекристаллизовали с получением **промежуточного соединения AP**.

**Способ 18:****Синтез промежуточного соединения AQ**

К раствору **AG-1** (82.0 г, 448 ммоль) в ACN (1.0 L) добавляли трет-бутоксид натрия (64.5 г). Смесь охлаждали до кт 0 °С и метантиолат натрия (172.5 г, 20% в H<sub>2</sub>O) добавляли по каплям. Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при кт в течение 16 ч. Воду (800 мл) добавляли, и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединённые органические фазы промывали с помощью солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AQ-1**.

К суспензии **AQ-1** (51.5 г, 343 ммоль) в AcOH (500 мл) добавляли раствор KMnO<sub>4</sub> (59.7 г, 36.6 ммоль) в H<sub>2</sub>O (500.0 мл) по каплям при 5 °С. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, промывали с помощью вод. NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью перекристаллизации с получением **AQ-2**.

К раствору **AQ-2** (15.0 г, 82 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли Ra Ni (10.0 г), TEA (34.4 мл) и Вос<sub>2</sub>O (17.8 г). Смесь перемешивали при кт в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт на кв.м) в течение 12 ч. Сосуд продували с помощью N<sub>2</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AQ-3**.

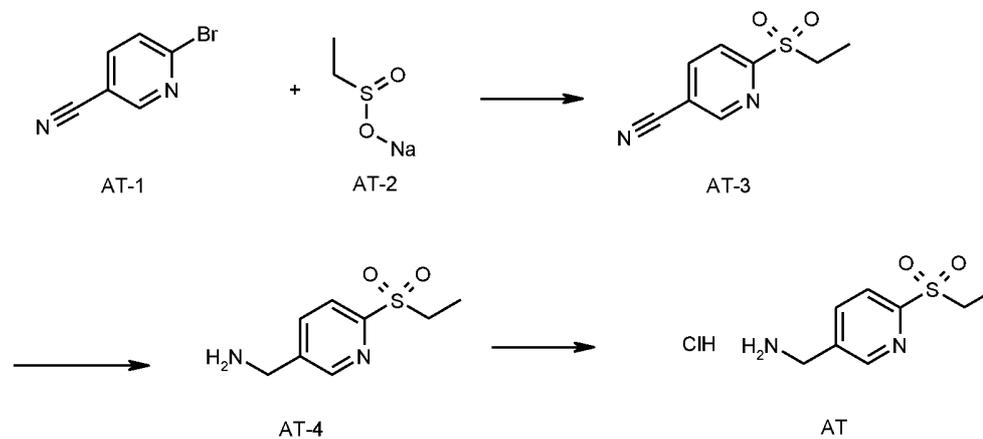
Раствор **AQ-3** (30.0 г, 105 ммоль) в HCl в MeOH (500 мл) перемешивали при кт в течение 12 ч. Смесь концентрировали и перекристаллизовали с получением **промежуточного соединения AQ**. МС (ES<sup>+</sup>): m/z 187 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение AR** и **Промежуточное соединение AS** (в виде соли HCl. MC (ES+):  $m/z$  202.1  $[M+H]^+$ ) синтезировали по аналогичной методике как промежуточное соединение AQ.



### Способ 19:

#### Синтез промежуточного соединения AT



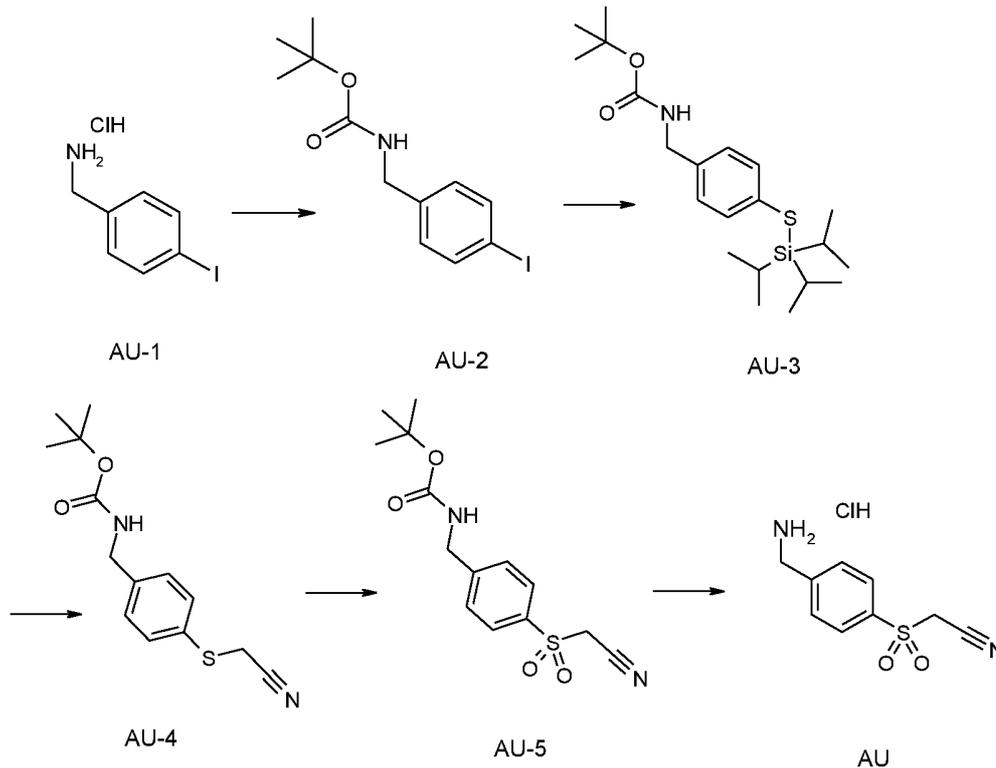
К смеси **AT-1** (10.0 г, 55 ммоль), *N,N*-диметил-этан-1,2-диамина (0.96 г, 11 ммоль) и медь(II) трифторметансульфоната (1.98, 5 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли **AT-2** (8.27 г, 98 ммоль) при кт. Смесь затем нагревали до 120 °С в течение 30 мин, гасили с помощью H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили, концентрировали и очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AT-3**.

Смесь **AT-3** (32.3 г, 165 ммоль) и Pd (3.50 г, 33 ммоль) в NH<sub>4</sub>OH (30 мл)/EtOH (200 мл) перемешивали при кт в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт/кв.м) в течение 15 ч. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AT-4**.

К перемешиваемому раствору **AT-4** (17.5 г, 87 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли HCl в EtOH (100 мл). Раствор перемешивали при кт в течение 3 ч и затем концентрировали и перекристаллизовали с получением **промежуточного соединения AT**. МС (ES<sup>+</sup>): m/z 201 [M+H]<sup>+</sup>.

**Способ 20:**

**Синтез промежуточного соединения AU**



К раствору **AU-1** (7.15 г, 26.5 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (6.70 мл, 29.2 ммоль) и TEA (7.40 мл, 53.1 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 72 ч. Раствор концентрировали с получением **AU-2**.

Смесь **AU-2** (5.25 г, 15.8 ммоль), трет-бутоксид натрия (1.82 г, 18.9 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (177 мг, 0.79 ммоль), и 1,1'-бис(диизопропилфосфин)ферроцена (396 мг, 0.95 ммоль) добавляли в запечатанный сосуд, который продували аргоном. Диоксан (35 мл) добавляли и смесь перемешивали при кт в течение 1 ч.

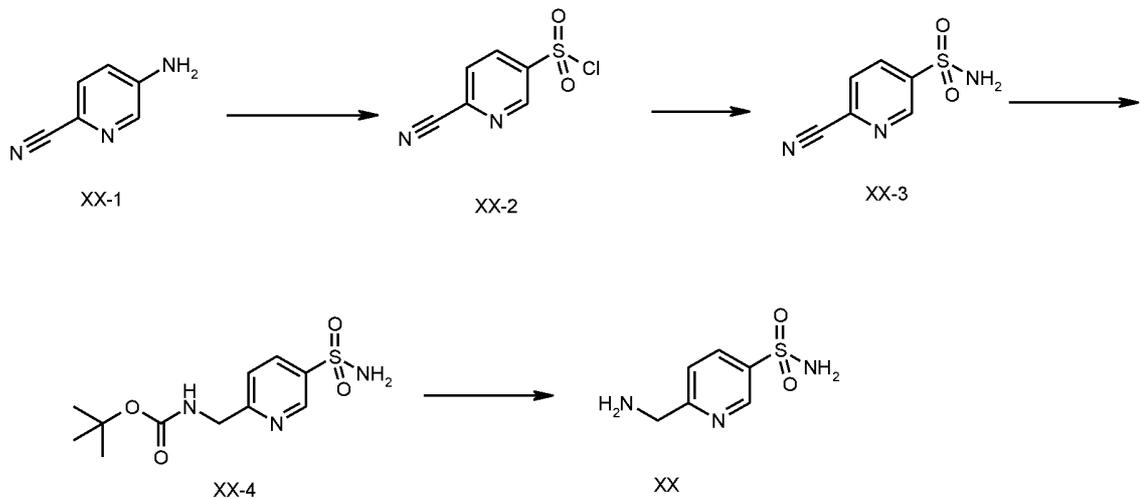
Триизопропилсилантиол (3.72 мл, 17.3 ммоль) добавляли и раствор нагревали до 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь затем выливали в EtOAc и воду.

Органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AU-3**.

Раствор **AU-3** (2.50 г, 6.32 ммоль) в ТГФ (25 мл) охлаждали до 0 °С и дегазировали с помощью аргона. Терабутиламмонийбромид (2.12 г, 7.58 ммоль) затем добавляли, и раствор перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Бромацетонитрил (660 мкл, 9.48 ммоль) затем добавляли и раствор перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. Раствор концентрировали и разделяли между диэтиловым эфиром и водой. Органический слой концентрировали с получением **AU-4** который использовали далее без дополнительных действий.

К раствору **AU-4** (1.80 г, 6.47 ммоль) в ACN/H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли периодат натрия (4.18 г, 19.5 ммоль) с последующим добвлением рутений(III) хлорида (7.87 мг, 0.038 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AU-5**.

К перемешиваемому раствору **AU-5** (470 мг, 1.51 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCl в диоксане (2.00 мл, 8.00 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 1 ч и концентрировали с получением **промежуточного соединения AU**.  
МС (ES<sup>+</sup>): m/z 211.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Способ 21:****Синтез промежуточного соединения AV**

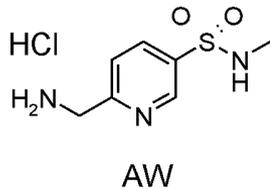
**AV-1** (20.0 г, 168 ммоль) добавляли к конц. HCl (200 мл) при 0 °С с последующим добавлением по каплям вод. NaNO<sub>2</sub> (25.5 г в 25 мл H<sub>2</sub>O) поддерживая внутреннюю температуру < 5 °С. Раствор оставляли перемешиваться при 0 °С в течение 15 мин и затем медленно добавляли к смеси SO<sub>2</sub> (108 г) и CuCl (84 мг) в AcOH (200 мл, > 5 экв) при 5 °С. Раствор перемешивали в течение 90 мин при 5 °С. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (2 x 500 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), и органический раствор **AV-2** использовали непосредственно на следующей стадии.

К раствору **AV-2** (20.0 г, 99 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли раствор аммония в MeOH (100 мл) при 0 °С, и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AV-3**.

К раствору **AV-3** (15.0 г, 82 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли Ra Ni (10.0 г), TEA (34.4 мл) и Вос<sub>2</sub>O (17.8 г). Смесь перемешивали при кт в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт/кв.м) в течение 12 ч. Сосуд продували с помощью N<sub>2</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AV-4**.

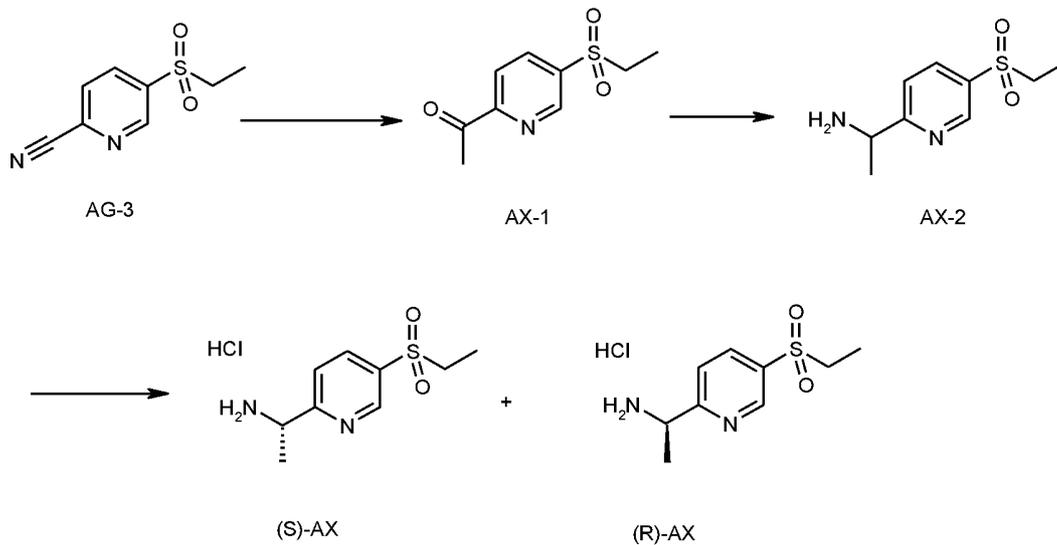
Раствор **AV-4** (30.0 г, 105 ммоль) в HCl в MeOH (500 мл) перемешивали при кт в течение 12 ч. Смесь концентрировали и перекристаллизовали с получением **промежуточного соединения AV**. МС (ES+): m/z 188.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение AW** синтезировали по аналогичной методике, что и **промежуточное соединение AV**.



### Способ 22:

#### Синтез промежуточных соединений (S)- AX и (R)-AX



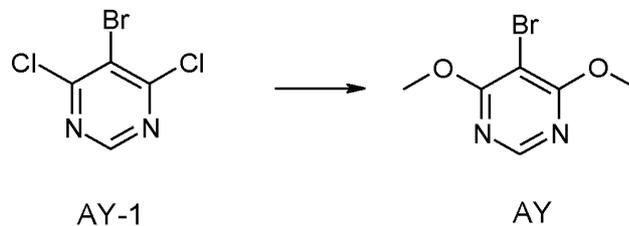
К раствору **AG-3** (2.40 г, 12 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли по каплям MeMgBr (30 мл) при -30 °С. После добавления, смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления нас. вод. NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Органическую фазу промывали с помощью солевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **AX-1**.

К раствору **AX-1** (200 мг, 1.0 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NH<sub>4</sub>OAc (723 мг) и NaBH<sub>3</sub>CN (41 мг) при 0 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл), и смесь доводили до значения pH > 12, и затем экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-TLC с получением **AX-2**.

**AX-2** отделяли с помощью SFC с получением (**S**)-**AX** (67.9%ee) и (**R**)-**AX** (95.5%ee).

### Способ 23:

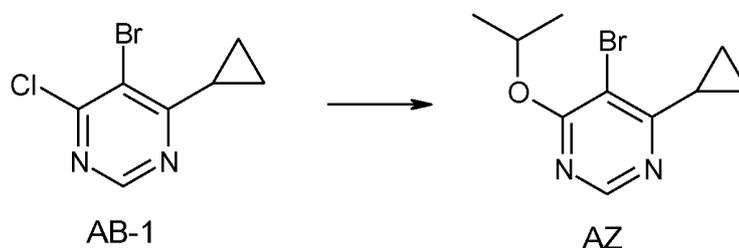
#### Синтез промежуточных соединений AY



К раствору **AY-1** (1.25 г, 5.49 ммоль) в безводном MeOH (15 мл) добавляли NaOMe (2.37 г, 43.89 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Раствор фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения AY**. МС (ES<sup>+</sup>): *m/z* 218.9 [M+H]<sup>+</sup>.

### Способ 24:

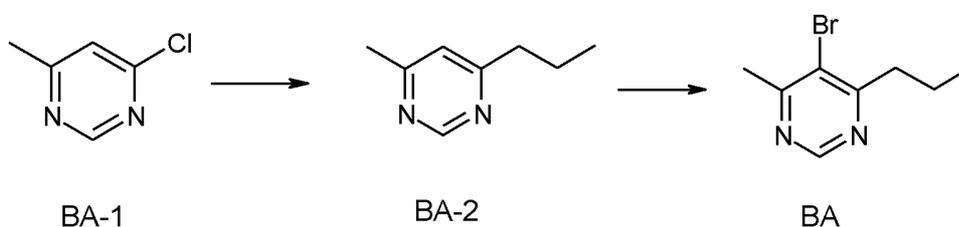
#### Синтез промежуточных соединений AZ



К раствору гидрида натрия (342 мг, (60%), 8.57 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли безводный изопропанол (360 мкл, 4.71 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. **AB-1** (1.00 г, 4.28 ммоль) затем добавляли и смесь перемешивали еще дополнительный 1 ч перед тем, как вылить ее на лед. Смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали. Остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения AZ**. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  258.8 [M+H]<sup>+</sup>.

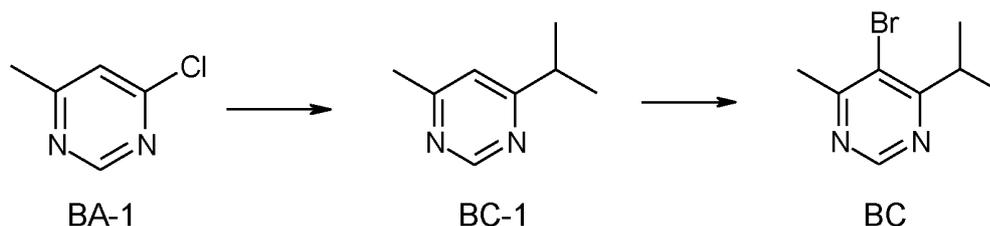
### Способ 25:

#### Синтез промежуточных соединений **BA**



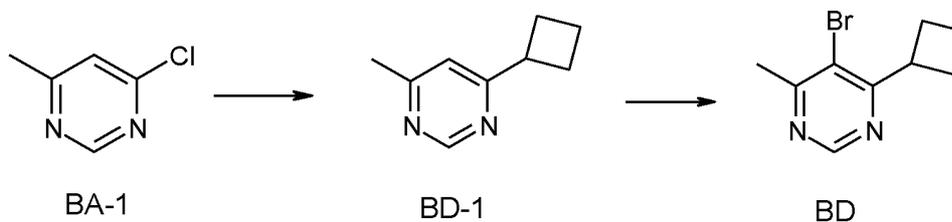
Раствор **BA-1** (1.00 г, 7.78 ммоль), и Ni(dppe)Cl<sub>2</sub> (82 мг, 0.16 ммоль) в безводном Et<sub>2</sub>O (5 мл) охлаждали до -10 °С. Затем, н-пропил магний бромид добавляли по капля и смесь перемешивали в течение 2 ч при -10 °С. Смесь гасили с помощью насыщенного NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали с помощью DCM и концентрировали. Неочищенный **BA-2** использовали далее без дополнительных действий.

К раствору **BA-2** (1.0 г, 7.34 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0 °С добавляли Br<sub>2</sub> (379 мкл, 7.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения BA**. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  217.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Способ 26:****Синтез промежуточных соединений ВС**

Раствор **ВА-1** (1.00 г, 7.78 ммоль), и Ni(dppe)Cl<sub>2</sub> (82 мг, 0.16 ммоль) в безводном Et<sub>2</sub>O (5 мл) охлаждали до -10 °С. Раствор изопропил магний бромида (3.22 мл, 9.33 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 1 ч при -10 °С. Смесь гасили с помощью нас. NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали с помощью DCM и концентрировали. Неочищенный **ВС-1** использовали как таковой.

К раствору **ВС-1** (1.0 г, 7.34 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0 °С добавляли Br<sub>2</sub> (378 мкл, 7.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения ВС**. МС (ES<sup>+</sup>): *m/z* 216.4 [M+H]<sup>+</sup>.

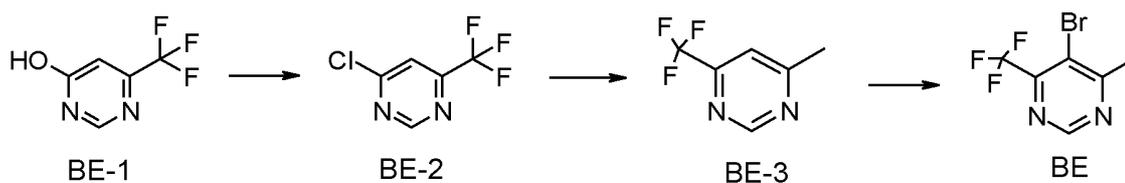
**Способ 27:****Синтез промежуточных соединений ВD**

Раствор **ВА-1** (1.00 г, 7.78 ммоль), и Ni(dppe)Cl<sub>2</sub> (82 мг, 0.16 ммоль) в безводном Et<sub>2</sub>O (5 мл) охлаждали до -10 °С. Раствор циклопропил магний бромида (1.36 г, 8.56 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 2 ч при -10 °С. Смесь гасили с помощью насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали с помощью DCM и концентрировали. Неочищенный **ВD-1** использовали далее без дополнительных действий.

К раствору **BD-1** (1.0 г, 6.74 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0 °С добавляли Br<sub>2</sub> (347 мкл, 6.74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения BD**. МС (ES<sup>+</sup>): *m/z* 229.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Способ 28:

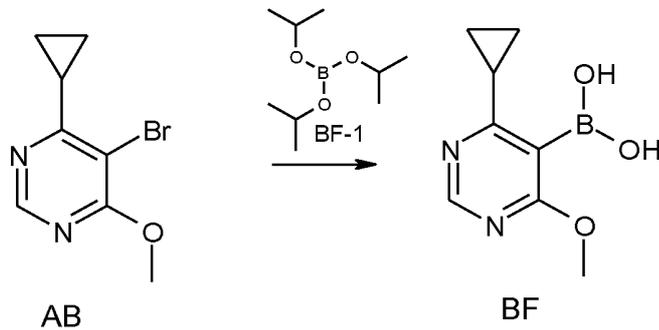
#### Синтез промежуточного соединения **BE**



К раствору **BE-1** (40.0 г, 244 ммоль) в ТГФ (800 мл) добавляли PPh<sub>3</sub> (98.0 г) и NCS (160.0 г). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 10 ч. Смесь затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **BE-2**.

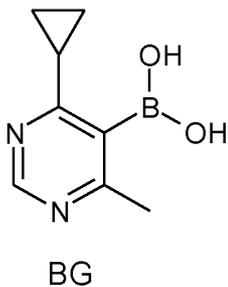
К перемешиваемому раствору **BE-2** (3.00 г, 14.79 ммоль) в толуоле и ДМФ добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (600 мг), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (600 мг) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.27 г, 59.17 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 ч. Смесь гасили водой, экстрагировали с помощью EtOAc. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **BE-3**.

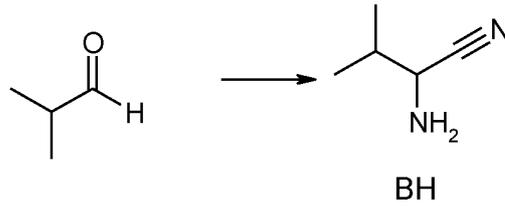
К раствору **BE-3** (860 мг, 5.0 ммоль) в EtOH (5 мл) при -10 °С добавляли Br<sub>2</sub> (347 мкл, 6.74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения BE**. МС (ES<sup>+</sup>): *m/z* 267 [M+H]<sup>+</sup>.

**Способ 29:****Синтез промежуточного соединения BF**

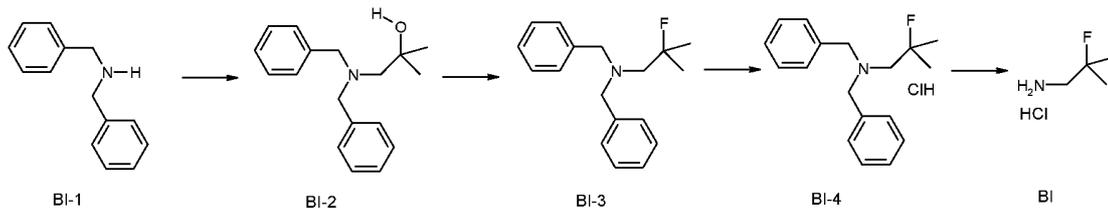
К раствору **AB** (6.00 г, 26.2 ммоль) и **BF-1** (7.86 мл, 34.1 ммоль) в толуоле (60 мл) и ТГФ (18 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли н-бутил литий (12.6 мл, 31.4 ммоль), по каплям, в течение более 30 мин. Раствор перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и затем медленно нагревали до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Раствор гасили с помощью 1 н. HCl (40 мл). Слои затем отделяли и водный слой доводили до значения pH  $\sim 8$  с помощью 2M NaOH. Белое твердое вещество начало осаждаться и смесь охлаждали в холодильнике в течение 1 ч. Твердые вещества фильтровали с получением промежуточного соединения **BF**. Водный слой экстрагировали с помощью MeTHF и концентрировали с получением дополнительного **промежуточного соединения BF**. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  195.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение BG** синтезировали по аналогичной методике, как и **промежуточное соединение BF**.



**Способ 30:****Синтез промежуточного соединения ВН**

К смеси 2-метил-пропиональдегида (5 г, 69.34 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (7.42 г, 138.69 ммоль) в воде (50 мл) добавляли  $\text{NaCN}$  (4.08 г, 83.2 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (3х). Органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения **ВН**, которое использовали далее без дополнительных действий.

**Способ 31:****Синтез промежуточного соединения ВІ**

К смеси **ВІ-1** (20 мл, 104 ммоль) и 2,2-диметил оксирана (15 мл, 17 ммоль) добавляли  $\text{LiBr}$  (1.86 г, 21.4 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Дополнительно 2,2-диметил оксиран (2.0 мл, 23 ммоль) добавляли и смесь нагревали при  $60\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  дважды. Органические слои объединяли и промывали с помощью солевого раствора, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением **ВІ-2**.

К раствору **ВІ-2** (2.0 г, 7.4 ммоль) в  $\text{DCM}$  (20 мл) при  $-21\text{ }^\circ\text{C}$  добавляли Deoxo-Fluor (1.51 мл, 8.17 ммоль). После добавления, реакционную смесь перемешивали при  $-21\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 5 мин и затем гасили с помощью нас. вод.  $\text{NaHCO}_3$  до значения

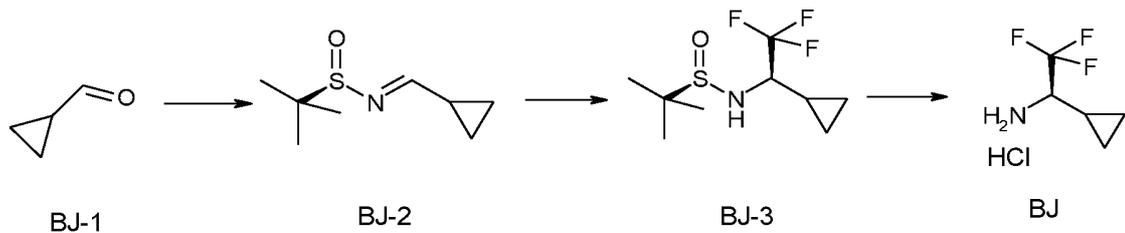
pH~8. Слои отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединённые органические слои промывали нас. вод. NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением **VI-3**.

К раствору **VI-3** (1.5 г, 5.5 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли по каплям HCl в диоксане (4н., 1.45 мл, 5.80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч и затем фильтровали с получением **VI-4**.

Смесь **VI-4** (500 мг, 1.62 ммоль), 5% Pd/C (103 мг) и MeOH (3 мл) гидрировали на Endeavor (60 °C, 400 фунт/кв.м) в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали с получением **промежуточного соединения VI** в виде соли HCl. МС (ES+): m/z 92.3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Способ 32:

#### Синтез промежуточного соединения **VJ**



К раствору **VJ-1** (7.40 мл, 99.0 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли (R)-2-метил-2-пропансульфинамид (10.0 г, 82.5 ммоль), MgSO<sub>4</sub> (49.66 г, 412 ммоль) и пиримидиний п-толуолсульфонат (1.04 г, 4.13 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 72 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **VJ-2**.

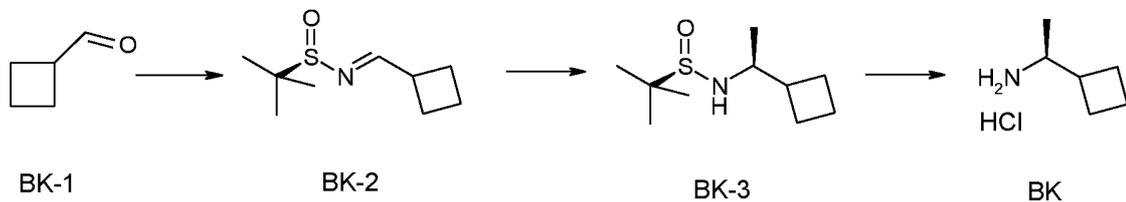
К раствору **VJ-2** (9.72 г, 56.1 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли тетраметиламмоний фторид (6.27 г, 67.3 ммоль). Раствор дегазировали с помощью аргона и затем охлаждали до -55 °C. Раствор трифторметилтриметилсилана (12.4 мл, 84.1 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляли по каплям с дополнительной воронкой и реакционную смесь оставляли перемешиваться при -55 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем медленно нагревали до -10 °C и гасили с помощью нас.

вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  и объединённые органические слои концентрировали с получением **ВJ-3**, которое использовали далее без дополнительных действий.

К раствору **ВJ-3** (9.00 г, 37.0 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) добавляли 4М  $\text{HCl}$  в диоксане (18.5 мл, 74.0 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали до половины объёма и разбавляли диэтиловым эфиром пока не образовался осадок белого цвета. Твёрдое вещество затем фильтровали с получением **промежуточного соединения ВJ**.

### Способ 33:

#### Синтез промежуточного соединения ВК



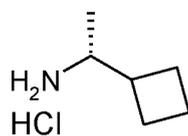
К раствору **ВК-1** (9.47 г, 113 ммоль) в  $\text{DCM}$  (100 мл) добавляли (R)-2-метил-2-пропансульфинамид (10.5 г, 86.6 ммоль),  $\text{MgSO}_4$  (52.1 г, 433 ммоль) и пиридиний-п-толуолсульфонат (1.09 г, 4.33 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 18 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **ВК-2**.

К раствору **ВК-2** (8.60 г, 45.9 ммоль) в  $\text{DCM}$  (350 мл) при  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ , добавляли метилмагний бромид (36.0 мл, 108 ммоль). Раствор перемешивали при  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь затем оставляли нагреться до кт и перемешивали в течение 18 ч. Раствор гасили с помощью нас. вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (2X). Органический слой концентрировали с получением **ВК-3**, которое использовали далее без дополнительных действий.

К раствору **ВК-3** (5.00 г, 24.6 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (20 мл) добавляли 4М  $\text{HCl}$  в диоксане (12.3 мл, 49.2 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток очищали с

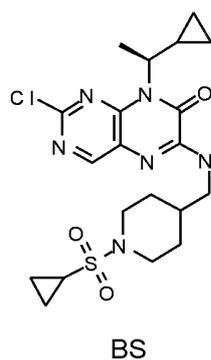
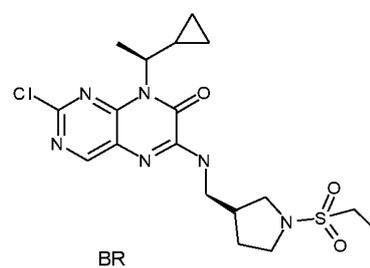
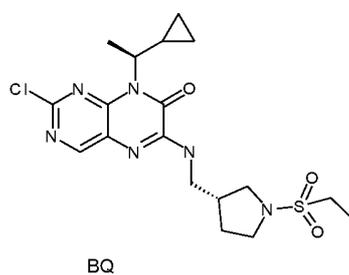
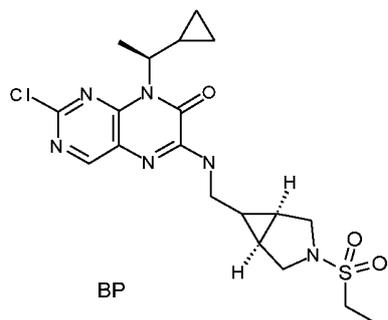
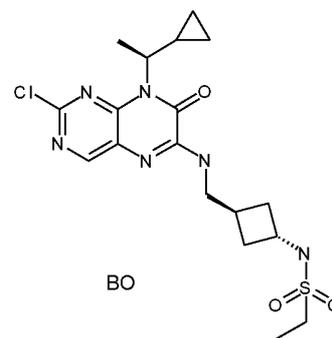
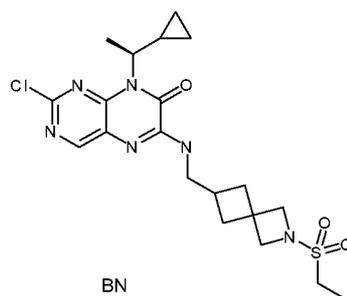
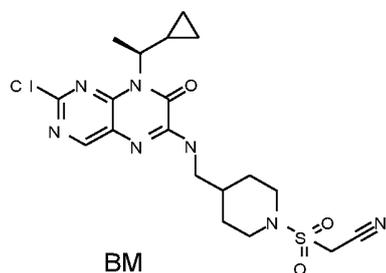
помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения ВК**.

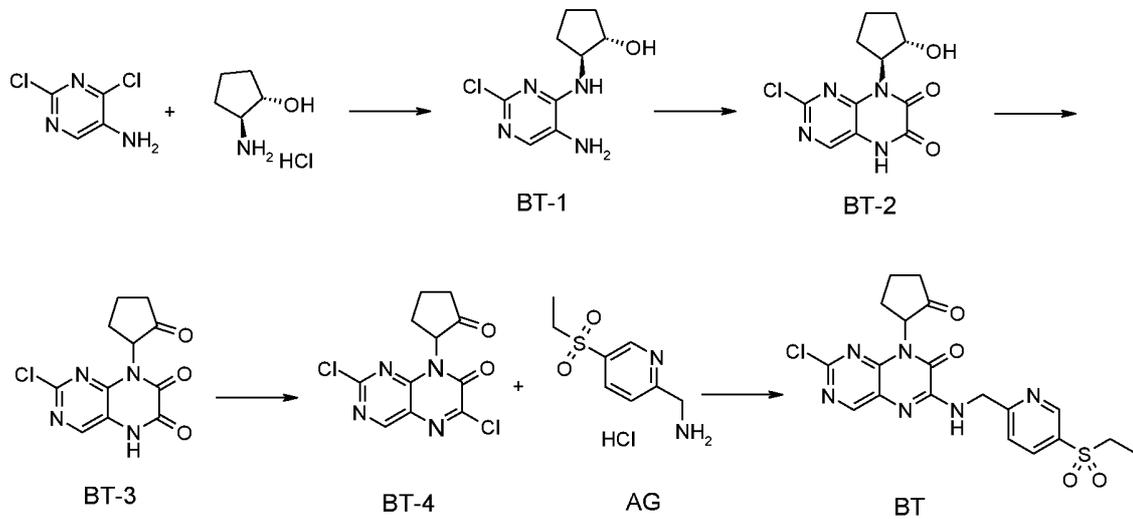
**Промежуточное соединение ВЛ** синтезировали по аналогичной методике, что и **промежуточное соединение ВК**



ВЛ

Промежуточные соединения **BM**, **BN**, **BO**, **BP**, **BQ**, **BR**, **BS** синтезировали по аналогичной методике, что и промежуточное соединение **AJ**



**Способ 34:****Синтез промежуточных соединений ВТ**

К перемешиваемой суспензии 2,4-дихлор-пиримидин-5-иламина (3.03 г, 18.1 ммоль) в *n*-BuOH (40 мл) добавляли (1S,2S)-2-амино-циклопентанол гидрохлорид (2.50 г, 17.2 ммоль) и DIEA (9.20 мл, 51.8 ммоль). Смесь перемешивали при 130 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт перетирали на твердое вещество в EtOAc и гептане, и фильтровали с получением **BT-1**.

К перемешиваемому раствору **BT-1** (3.61 г, 15.5 ммоль) в ацетоне (200 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.34 г, 38.6 ммоль) и сложный этиловый эфир хлор-оксоуксусной кислоты (1.94 мл, 17.0 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный кетоэфир растворяли в абсолютном EtOH (50 мл), помещали в колбу под давлением, и добавляли TEA (5.43 мл, 38.6 ммоль). Эту смесь нагревали до 130 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (2 x 20 мл) и затем соевым раствором (20 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток растирали до твердого вещества в EtOAc и гептане с получением **BT-2**.

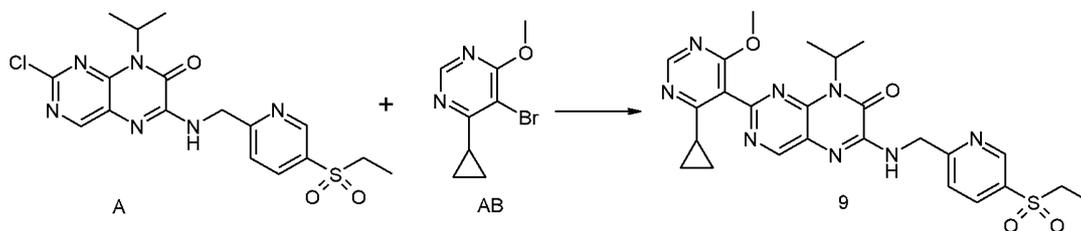
К смеси **BT-2** (500 мг, 1.73 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (2.25 г, 5.20 ммоль) и смесь перемешивали при кт в течение 96 ч. Смесь промывали нас. NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток дважды суспендировали в DCM (50 мл), обрабатывали ультразвуком, и фильтровали. Полученное твердое вещество пере-суспендировали в EtOAc (20 мл) и обрабатывали ультразвуком. Твердый продукт фильтровали с получением **BT-3**.

К смеси **BT-3** (124 мг, 0.442 ммоль) в DCM (6 мл) при кт добавляли оксалил хлорид (0.076 мл, 0.88 ммоль) с последующим добавлением по каплям сухого ДМФ (0.30 мл, 3.9 ммоль) до растворения твердого вещества. Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин, после чего ЖХМС указывает на непрореагировавшее исходное вещество. К смеси добавляли еще оксалил хлорид (0.048 мл, 0.55 ммоль) и смесь перемешивали дополнительные 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при потоке азота при 35 °С в течение 1 ч и полученный остаток **BT-4** непосредственно использовали.

К перемешиваемому раствору **BT-4** (132 мг, 0.442 ммоль) и **AG** (105 мг, 0.442 ммоль) в ДМФ (2 мл) при кт добавляли ТЕА (0.311 мл, 2.21 ммоль) и смесь перемешивали при кт в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и ее экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **промежуточного соединения BT**. МС (ES<sup>+</sup>): *m/z* 463.1 [M+H]<sup>+</sup>.

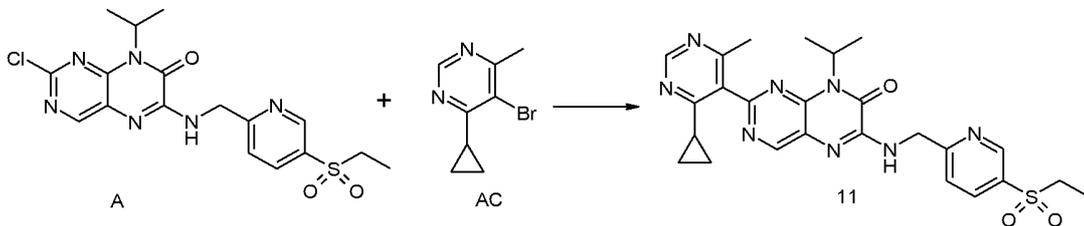
### Способ 35:

#### Синтез примера 9.



Промежуточное соединение **AB** (27 мг, 0.12 ммоль), бис(пинаколато)диборон (30 мг, 0.12 ммоль), ацетат калия (35 мг, 0.36 ммоль) и [1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен]-палладий(II) дихлорид (9 мг, 0.011 ммоль) объединяли в смеси дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде, промежуточное соединение **A** (50 мг, 0.12 ммоль), бис(пинаколато)диборон (30 мг, 0.12 ммоль), KOAc (35 мг, 0.36 ммоль) и бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (8 мг, 0.011 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(вод) (2M, 1 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **Примера 9**. МС (ES+): *m/z* 537.2 [M+H]<sup>+</sup>.

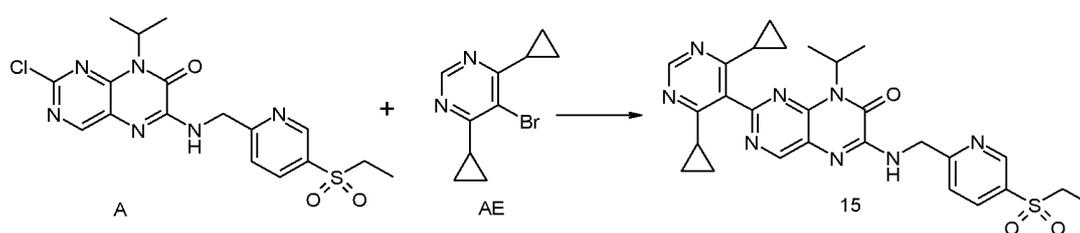
### Синтез примера 11.



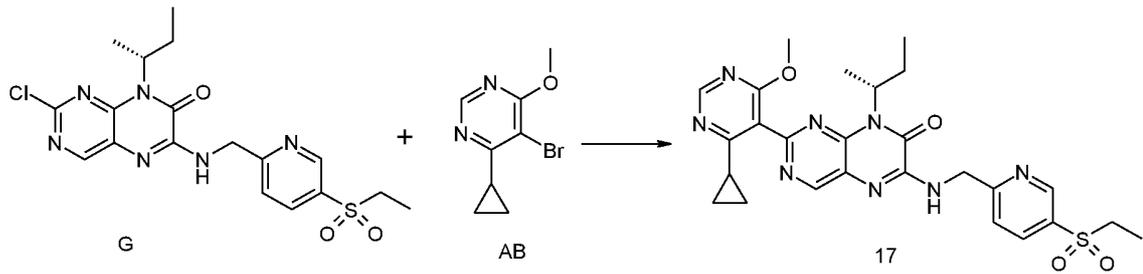
Промежуточное соединение **AC** (252 мг, 1.18 ммоль), бис(пинаколато)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калия (348 мг, 2.36 ммоль) и [1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен]-палладий(II) дихлорид (95 мг, 0.118 ммоль) объединяли в растворе дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде, промежуточное соединение **A** (500 мг, 1.18 ммоль), бис(пинаколато)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калия (348 мг, 2.36 ммоль) и бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (84 мг,

0.118 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{вод})$  (2М, 1 мл). Реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **Примера 11**. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  521.4 [M+H]<sup>+</sup>.

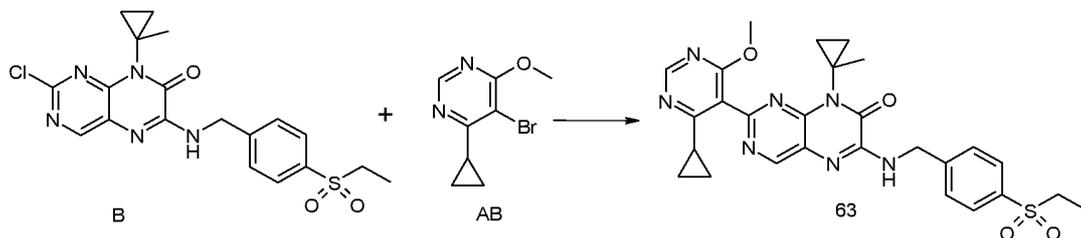
### Синтез примера 15.



Промежуточное соединение **AE** (283 мг, 1.18 ммоль), бис(пинаколато)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калия (348 мг, 3.54 ммоль) и [1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен]-палладий(II) дихлорид (95 мг, 0.12 ммоль) объединяли в растворе дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде, промежуточное соединение **A** (500 мг, 1.18 ммоль), бис(пинаколато)диборон (600 мг, 2.36 ммоль), ацетат калия (348 мг, 3.54 ммоль) и бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (84 мг, 0.12 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и 2М бикарбоната натрия (1 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт, и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **Примера 15**. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  547.4 [M+H]<sup>+</sup>.

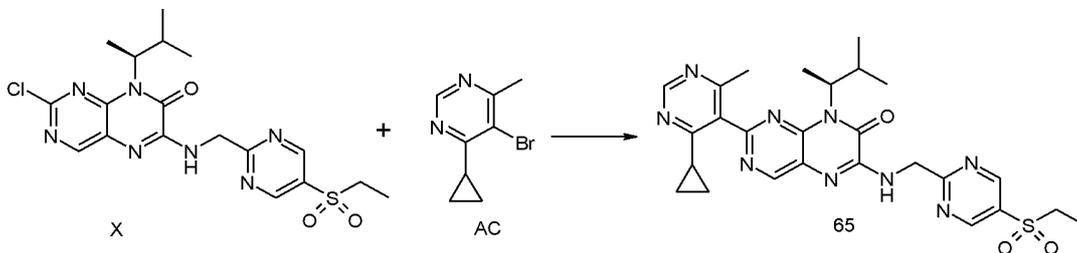
**Синтез примера 17.**

Промежуточное соединение **AB** (52 мг, 0.23 ммоль), бис(пинаколато)диборон (58 мг, 0.23 ммоль), KOAc (67 мг, 0.23 ммоль) и [1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен]-палладий(II) дихлорид (18 мг, 0.23 ммоль) объединяли в растворе дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде, промежуточное соединение **G** (100 мг, 0.23 ммоль), бис(пинаколато)диборон (58 мг, 0.23 ммоль), KOAc (67 мг, 0.69 ммоль) и бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (16 мг, 0.023 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и Na<sub>2</sub>CO<sub>3(вод)</sub> (2M, 1 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **Примера 17**. МС (ES<sup>+</sup>): *m/z* 551.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез примера 63.**

Промежуточное соединение **AB** (105 мг, 0.46 ммоль), бис(пинаколато)диборон (175 мг, 0.69 ммоль), ацетат калия (67 мг, 0.69 ммоль) и [1,1'-бисдифенилфосфиноферроцен]-палладий(II) дихлорид (18 мг, 0.045 ммоль) объединяли в растворе дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде, промежуточное соединение **B** (100 мг, 0.23 ммоль), бис(пинаколато)диборон (175 мг, 0.69 ммоль), KOAc (67 мг, 0.69 ммоль) и бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладий(II) (16 мг, 0.045 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и добавляли 2М бикарбоната натрия (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **Примера 63**. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 548.0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез примера 65.



Промежуточное соединение **AC** (174 мг, 0.820 ммоль), бис(пинаколато)диборон (277 мг, 1.093 ммоль), ацетат калия (161 мг, 1.64 ммоль) и [1,1'- бисдифенилфосфиноферроцен]-палладий(II) дихлорид (43 мг, 0.055 ммоль) объединяли в растворе дегазированного толуола/DME/этанола/воды (3:2:2:1, 3 мл). Сосуд нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. В отдельном сосуде, промежуточное соединение **X** (247 мг, 0.547 ммоль), бис(пинаколато)диборон (277 мг, 0.820 ммоль), ацетат калия (161 мг, 1.64 ммоль) и

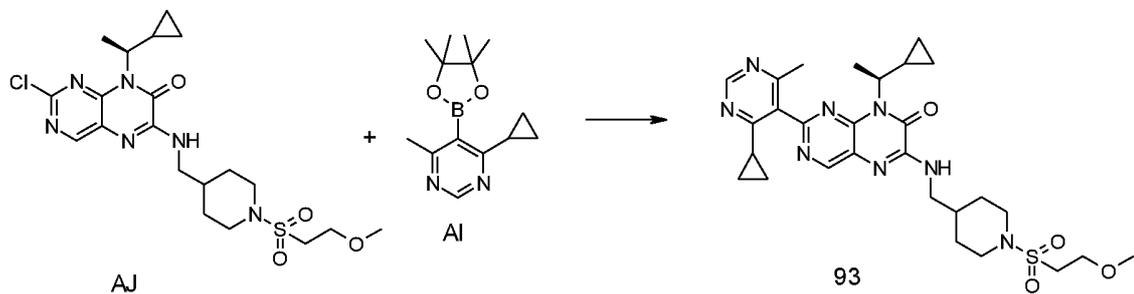
бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (43 мг, 0.055 ммоль) объединяли в дегазированном 1,4 диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 20 мин в микроволновом реакторе. Содержимое двух сосудов объединяли и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(вод) (2М, 1 мл) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Сосуд охлаждали до кт и содержимое фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью SiO<sub>2</sub> флэш-хроматографии с получением **Примера 65**. МС (ES<sup>+</sup>): *m/z* 550.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие соединения получали аналогичным способом:

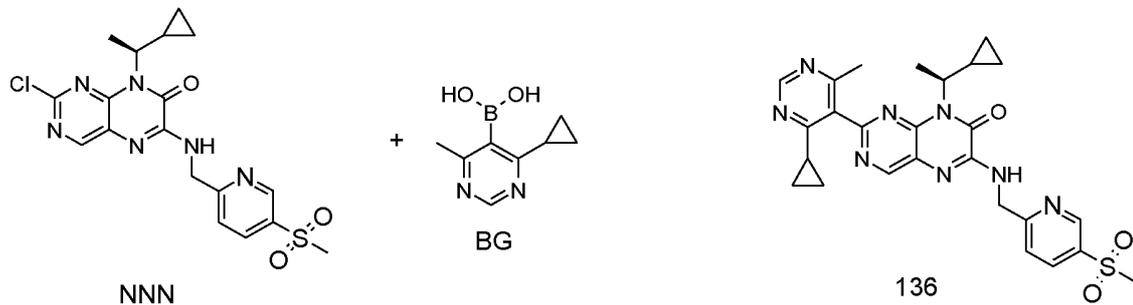
Примеры **1-8, 10, 12-14, 16, 18-62, 64, 66-92, 129**.

#### Способ 14:

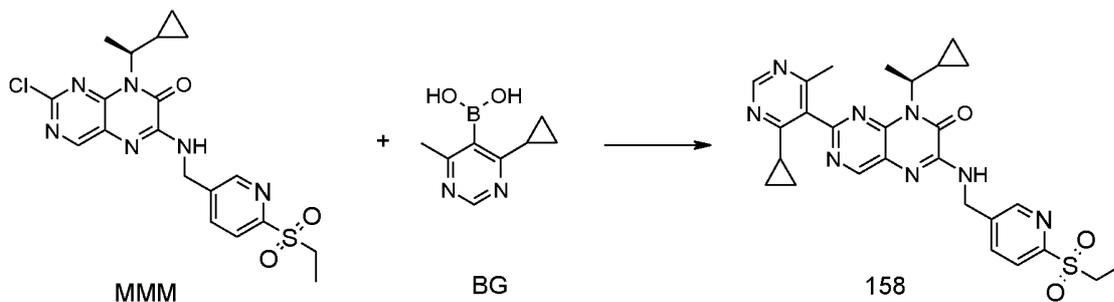
#### Синтез примера 93.



Смесь **AJ** (100 мг, 0.21 ммоль), промежуточное соединение **AI** (83.7 мг, 0.32 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (91 мг, 0.43 ммоль), и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (26 мг, 0.03 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) продували аргоном, и затем добавляли H<sub>2</sub>O (0.25 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. После охлаждения до кт, смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x5 мл). Объединённую органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ с получением **Примера 93**. МС (ES<sup>+</sup>): *m/z* 584.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез примера 136.**

Смесь **NNN** (3500 мг, 8.05 ммоль), промежуточное соединение **BG** (2149 мг, 12.07 ммоль),  $K_3PO_4$  (3417 мг, 16.09 ммоль), и  $Pd(dppf)Cl_2$  (986 мг, 1.21 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) продували аргоном, и затем добавляли  $H_2O$  (6 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. После охлаждения до кт, смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью  $EtOAc$  (2x5 мл). Объединённую органическую фазу сушили ( $Na_2SO_4$ ), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ с получением **Примера 136**. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  533.0  $[M+H]^+$ .

**Синтез примера 158**

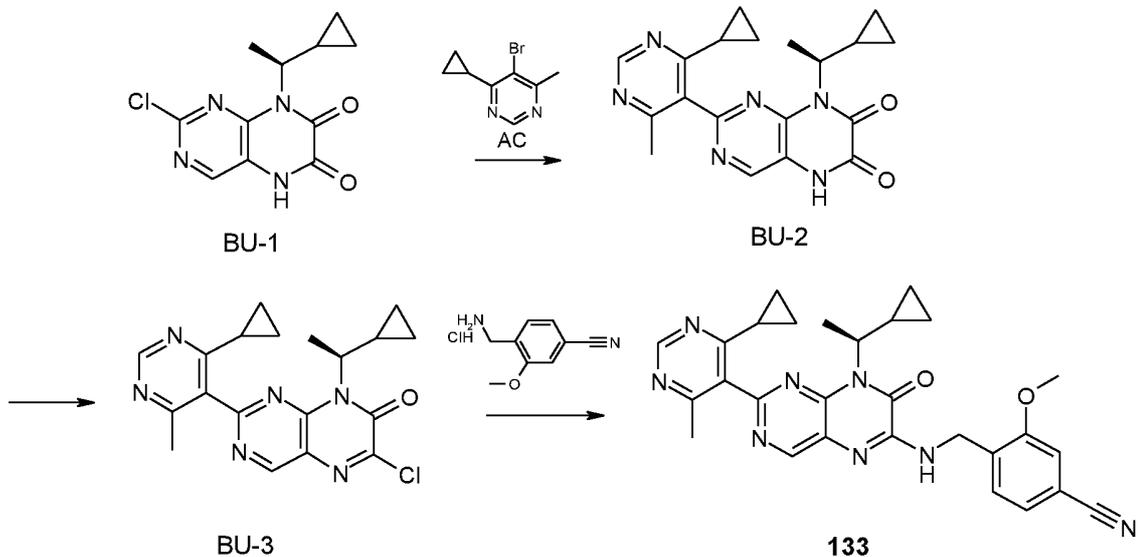
Смесь **MMM** (3360 мг, 7.49 ммоль), промежуточное соединение **BG** (2664 мг, 14.97 ммоль),  $K_3PO_4$  (3177 мг, 14.97 ммоль), и  $Pd(dppf)Cl_2$  (916 мг, 1.12 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) продували аргоном, и затем добавляли  $H_2O$  (6 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. После охлаждения до кт, смесь

разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x5 мл). Объединённую органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), декантировали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ с получением **Примера 158**. МС (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  539.3.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие соединения получали аналогичным способом:

Примеры **94-128, 130-132, 134, 137-144, 146-157, 159-199, 201-265**.

### Синтез примера 133:



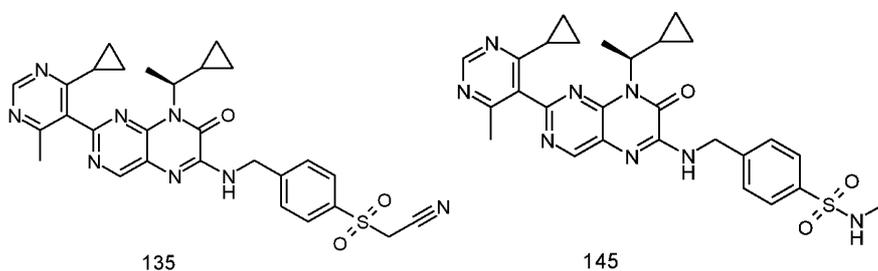
Смесь **AC** (5.39 г, 25.3 ммоль), бис(пинаколато)диборона (10.4 г, 40.5 ммоль), ацетата калия (3.98 г, 40.5 ммоль), и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  DCM комплекса (0.83 г, 1.01 ммоль) в DME/Tol/EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (10:6:3:1) продували аргоном, запечатывали, и перемешивали при 80 °С в течение 30 мин. Эту смесь добавляли к продуваемой аргоном смеси **BU-1** (2.70 г, 10.1 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{amphos})\text{Cl}_2$  (0.71 г, 1.01 ммоль) и запечатанную смесь нагревали до 110 °С в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали, разбавляли EtOAc, фильтровали и затем концентрировали снова. Твердое вещество очищали с помощью  $\text{SiO}_2$  флэш-хроматографии с получением **BU-2**.

К раствору **BU-2** (856 мг, 2.35 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли оксалил хлорид (596 мг, 4.70 ммоль) с последующим добавлением 5 капель ДМФ.

Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток давал выход **BU-3**, который использовали как таковой.

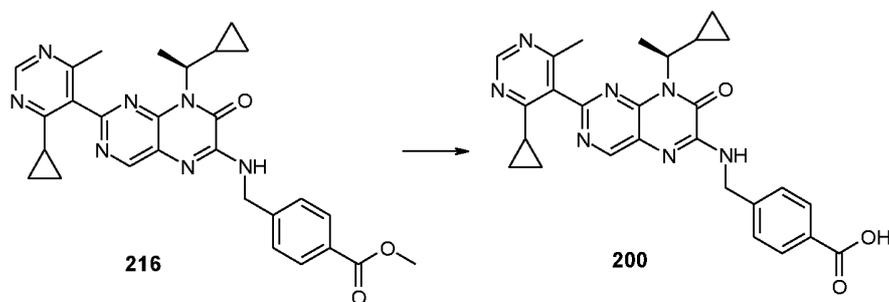
К перемешиваемому раствору **BU-3** (150 мг, 0.36 ммоль) в ДМФ добавляли DIEA (196 мкл, 1.41 ммоль) при кт. По прошествии 10 мин **BU-4** (84.1 мг, 0.42 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 10 мин. Смесь затем концентрировали и очищали с помощью обратной ВЭЖХ ( $\text{NH}_4\text{CO}_3$ ) с получением **Примера 133**. МС (ES+):  $m/z$  509.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 135 и 145** синтезировали по аналогичной методике, что и **Пример 133**.



#### Способ XX:

##### Синтез примера 200:



К раствору **216** (100 мг, 0.195 ммоль) в диоксане (2 мл)/вода (1 мл) добавляли LiOH (28.0 мг, 1.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь концентрировали и растворяли в воде, подкисляли с помощью 1н. HCl до значения pH~5, фильтровали, промывали водой, и сушили в вакуумной печи до получения выхода **200**. МС (ES+):  $m/z$  498.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### **Биологическое действие**

Соединения согласно настоящему изобретению обладают действием в качестве модуляторов ROR $\gamma$  (рецептор ретиноевой кислоты, связанный с “сиротским” рецептором  $\gamma$ ).

#### Анализ гена-репортера (RGA)

Ядерный анализ трансактивации рецептора выполняется для количественной оценки способности тестируемых соединений ингибировать ROR $\gamma$  трансактивацию люциферазы репортера. Аналогичный анализ описан в: Khan et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536. Система использует трансфицированные клетки HEK 293 котрансфицированные с двумя плазмидами (pGL4.3, luc2P/GAL4UAS/Hygro, и pBIND, Gal4DBD hRORC LBD1-3).

Положительный контроль совместно трансфицирован с обеими плазмидами, и негативный контроль содержит последовательность pGL4.3 промотора. Пробы собирают в 384-луночных планшетах, где транзиторно трансфицированные клетки и испытуемое соединение в различных концентрациях инкубируют в течение 20-24 ч. На следующий день, анализируемые пластины вынимают и уравнивают при кт в течение 20-30 минут. Система анализа люциферазы Bright-Glo™ используется для обнаружения формирования люциферазы. После добавления реагента обнаружения Bright GLO, планшеты инкубируют при кт в течение 20 минут. Планшеты прочитывают на планшете-ридере Envision для измерения сигнала люминесценции. Сигнал RLU преобразуется в РОС по сравнению с контрольными и пустыми лунками.

Среда посева клеток:

RPMI 1640-Invitrogen #11875135), 2.5% FBS-Invitrogen # 26140, 1xPenicillin-Streptomycin-Gibco # 15140

Соединение буфера для разведения:

1X HBSS-Invitrogen #14025126

Планшеты для анализа: Greiner #781080-020

Система анализа люциферазы Bright Glo: Promega #E2620

Талый буфер для лизиса, обеспеченный в наборе, добавление 100 мл буфера для лизиса к порошковому субстрату.

В приведенной ниже таблице представлены результаты, полученные, когда соединения согласно настоящему изобретению были испытаны в приведенном выше анализе, демонстрируя свое действие в качестве модуляторов ROR $\gamma$ :

**Таблица II:** Таблица биологического действия в анализе гена-репортера

| Пример | RGA IC <sub>50</sub><br>(нМ) | Пример | RGA IC <sub>50</sub><br>(нМ) | Пример | RGA IC <sub>50</sub><br>(нМ) |
|--------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|------------------------------|
| 1      | 210                          | 101    | 115                          | 201    | 75                           |
| 2      | 230                          | 102    | 250                          | 202    | 455                          |
| 3      | 230                          | 103    | 82                           | 203    | 800                          |
| 4      | 250                          | 104    | 3000                         | 204    | 665                          |
| 5      | 260                          | 105    | 1600                         | 205    | 80                           |
| 6      | 260                          | 106    | 1150                         | 206    | 777                          |
| 7      | 280                          | 107    | 560                          | 207    | 1400                         |
| 8      | 290                          | 108    | 300                          | 208    | 125                          |
| 9      | 300                          | 109    | 790                          | 209    | 75                           |
| 10     | 300                          | 110    | 1350                         | 210    | 150                          |
| 11     | 300                          | 111    | 460                          | 211    | 225                          |
| 12     | 300                          | 112    | 920                          | 212    | 120                          |
| 13     | 300                          | 113    | 108                          | 213    | 155                          |
| 14     | 310                          | 114    | 107                          | 214    | 220                          |
| 15     | 310                          | 115    | 67                           | 215    | 330                          |
| 16     | 320                          | 116    | 300                          | 216    | 1385                         |
| 17     | 330                          | 117    | 155                          | 217    | 160                          |
| 18     | 330                          | 118    | 225                          | 218    | 170                          |
| 19     | 330                          | 119    | 720                          | 219    | 280                          |
| 20     | 330                          | 120    | 420                          | 220    | 390                          |
| 21     | 360                          | 121    | 130                          | 221    | 350                          |
| 22     | 360                          | 122    | 150                          | 222    | 1250                         |
| 23     | 390                          | 123    | 135                          | 223    | 135                          |
| 24     | 390                          | 124    | 97                           | 224    | 120                          |
| 25     | 410                          | 125    | 175                          | 225    | 230                          |
| 26     | 420                          | 126    | 119                          | 226    | 155                          |
| 27     | 420                          | 127    | 570                          | 227    | 455                          |
| 28     | 440                          | 128    | 160                          | 228    | 595                          |
| 29     | 470                          | 129    | 2500                         | 229    | 530                          |
| 30     | 550                          | 130    | 285                          | 230    | 270                          |
| 31     | 560                          | 131    | 205                          | 231    | 195                          |
| 32     | 640                          | 132    | 243                          | 232    | 180                          |
| 33     | 670                          | 133    | 1035                         | 233    | 155                          |

| Пример | RGA IC <sub>50</sub><br>(нМ) | Пример | RGA IC <sub>50</sub><br>(нМ) | Пример | RGA IC <sub>50</sub><br>(нМ) |
|--------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|------------------------------|
| 34     | 730                          | 134    | 400                          | 234    | 590                          |
| 35     | 870                          | 135    | 240                          | 235    | 425                          |
| 36     | 880                          | 136    | 255                          | 236    | 185                          |
| 37     | 930                          | 137    | 278                          | 237    | 265                          |
| 38     | 1100                         | 138    | 160                          | 238    | 400                          |
| 39     | 1100                         | 139    | 700                          | 239    | 205                          |
| 40     | 1400                         | 140    | 730                          | 240    | 600                          |
| 41     | 1400                         | 141    | 925                          | 241    | 310                          |
| 42     | 1500                         | 142    | 333                          | 242    | 395                          |
| 43     | 2600                         | 143    | 134                          | 243    | 230                          |
| 44     | 2800                         | 144    | 162                          | 244    | 475                          |
| 45     | 2900                         | 145    | 95                           | 245    | 1700                         |
| 46     | 3000                         | 146    | 435                          | 246    | 645                          |
| 47     | 3200                         | 147    | 250                          | 247    | 385                          |
| 48     | 3800                         | 148    | 505                          | 248    | 540                          |
| 49     | 4300                         | 149    | 305                          | 249    | 530                          |
| 50     | 4400                         | 150    | 230                          | 250    | 190                          |
| 51     | 7600                         | 151    | 255                          | 251    | 158                          |
| 52     | 420                          | 152    | 470                          | 252    | 325                          |
| 53     | 680                          | 153    | 375                          | 253    | 340                          |
| 54     | 420                          | 154    | 295                          | 254    | 455                          |
| 55     | 1400                         | 155    | 185                          | 255    | 285                          |
| 56     | 1400                         | 156    | 275                          | 256    | 1900                         |
| 57     | 560                          | 157    | 92                           | 257    | 155                          |
| 58     | 420                          | 158    | 106                          | 258    | 210                          |
| 59     | 850                          | 159    | 91                           | 259    | 190                          |
| 60     | 750                          | 160    | 285                          | 260    | 515                          |
| 61     | 470                          | 161    | 375                          | 261    | 470                          |
| 62     | 990                          | 162    | 795                          | 262    | 4000                         |
| 63     | 930                          | 163    | 160                          | 263    | 4300                         |
| 64     | 920                          | 164    | 410                          | 264    | 5900                         |
| 65     | 590                          | 165    | 157                          | 265    | 4800                         |
| 66     | 410                          | 166    | 1600                         |        |                              |
| 67     | 370                          | 167    | 270                          |        |                              |
| 68     | 330                          | 168    | 435                          |        |                              |
| 69     | 320                          | 169    | 145                          |        |                              |
| 70     | 630                          | 170    | 235                          |        |                              |
| 71     | 480                          | 171    | 200                          |        |                              |
| 72     | 250                          | 172    | 440                          |        |                              |
| 73     | 290                          | 173    | 690                          |        |                              |
| 74     | 410                          | 174    | 275                          |        |                              |
| 75     | 590                          | 175    | 380                          |        |                              |
| 76     | 1600                         | 176    | 550                          |        |                              |

| Пример | RGA IC <sub>50</sub><br>(нМ) | Пример | RGA IC <sub>50</sub><br>(нМ) | Пример | RGA IC <sub>50</sub><br>(нМ) |
|--------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|------------------------------|
| 77     | 1600                         | 177    | 73                           |        |                              |
| 78     | 2400                         | 178    | 240                          |        |                              |
| 79     | 610                          | 179    | 675                          |        |                              |
| 80     | 1100                         | 180    | 235                          |        |                              |
| 81     | 1700                         | 181    | 175                          |        |                              |
| 82     | 380                          | 182    | 130                          |        |                              |
| 83     | 2200                         | 183    | 325                          |        |                              |
| 84     | 400                          | 184    | 295                          |        |                              |
| 85     | 290                          | 185    | 175                          |        |                              |
| 86     | 550                          | 186    | 150                          |        |                              |
| 87     | 310                          | 187    | 255                          |        |                              |
| 88     | 3400                         | 188    | 315                          |        |                              |
| 89     | 750                          | 189    | 120                          |        |                              |
| 90     | 4100                         | 190    | 130                          |        |                              |
| 91     | 1800                         | 191    | 86                           |        |                              |
| 92     | 850                          | 192    | 83                           |        |                              |
| 93     | 110                          | 193    | 99                           |        |                              |
| 94     | 125                          | 194    | 180                          |        |                              |
| 95     | 355                          | 195    | 183                          |        |                              |
| 96     | 320                          | 196    | 157                          |        |                              |
| 97     | 101                          | 197    | 225                          |        |                              |
| 98     | 195                          | 198    | 225                          |        |                              |
| 99     | 265                          | 199    | 120                          |        |                              |
| 100    | 130                          | 200    | 855                          |        |                              |

### **Способы терапевтического применения**

На основе своих биологических свойств соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению, или их таутомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, их смеси и соли всех указанных выше форм пригодны для лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний, в чем они имеют хороший модуляторный эффект при ROR $\gamma$ .

Настоящее изобретение, таким образом, относится к соединениям общей формулы (I), и их фармацевтически приемлемым солям, и всем таутомерам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, их смесям, которые полезны в лечении заболевания и/или состояния, где действие ROR $\gamma$  модуляторов имеет

терапевтическое значение, в том числе, но не ограничиваясь ими, лечение аутоиммунных или аллергических заболеваний.

Такие расстройства, которые можно лечить с помощью соединений согласно изобретению, включают например, следующие: ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, системный склероз, васкулит, склеродермия, астма, аллергический ринит, аллергический экзема, рассеянный склероз, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, диабет типа I, болезнь Крона, язвенный колит, реакция трансплантат против хозяина, псориатический артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит, атеросклероз, увеит и не-радиографическая спондилоартропатия.

Для лечения указанных выше заболеваний и состояний, терапевтически эффективная доза обычно находится в диапазоне от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 10 мг/кг массы тела на дозу соединения согласно настоящему изобретению; предпочтительно, от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг/кг массы тела на дозу. Например, для введения человеку весом 70 кг диапазон доз будет составлять от примерно 0,7 мг до примерно 750 мг на дозу соединения согласно изобретению, предпочтительно, от примерно 7,0 мг до примерно 350 мг на дозу. Некоторая степень стандартной оптимизации дозы может потребоваться для определения оптимальной модели и уровня дозировки. Активный компонент можно вводить от 1 до 6 раз в день.

### **Общее введение и фармацевтические композиции**

При использовании в качестве лекарственных средств, соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены с использованием методик, хорошо известных в фармацевтической области и в общем случае содержат, по меньшей мере, одно соединение согласно изобретению и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть введены отдельно или в сочетании со вспомогательными веществами, которые повышают стабильность соединений согласно изобретению, облегчают введение фармацевтических композиций,

содержащих их, в некоторых вариантах осуществления, обеспечивают усиленное растворение или диспергирование, повышают активность антагониста, обеспечивают вспомогательную терапию, и тому подобное. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы сами по себе или в сочетании с другими активными веществами, согласно изобретению, возможно, также в сочетании с другими фармакологически активными веществами. В общем, соединения согласно настоящему изобретению вводят в терапевтически или фармацевтически эффективном количестве, но могут быть введены в более низких количествах для диагностических или других целей.

Введение соединений согласно изобретению, в чистом виде или в виде соответствующей фармацевтической композиции, может быть осуществлено с использованием любого из принятых способов введения фармацевтических композиций. Таким образом, введение может быть, например, в оральной форме, трансбуккально (например, сублингвально), назально, парентерально, местным путем, трансдермально, вагинально или ректально, в виде твердого вещества, полутвердого тела, лиофилизированного порошка или жидких лекарственных форм, таких, как, таблетки, например, суппозитории, пилюли, мягкие эластичные и твердые желатиновые капсулы, порошки, растворы, суспензии или аэрозоли и т.п., предпочтительно в виде стандартных лекарственных форм, пригодных для простого введения точных доз.

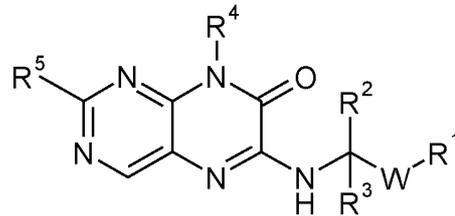
Фармацевтические композиции, как правило, будут включать обычный фармацевтический носитель или эксципиент, и соединение согласно изобретению в качестве активного агента, и, кроме того, могут включать другие лекарственные средства, фармацевтические средства, носители, адъюванты, разбавители, транспортные средства или их комбинации. Такие фармацевтически приемлемые наполнители, носители или добавки, а также способы изготовления фармацевтических композиций для различных режимов или введения хорошо известны специалистам в данной области. Состояние уровня техники можно посмотреть, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of

Pharmaceutical Excipients, A. H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H. C. Ansel and N. G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990; каждый из которых включен в настоящее описание в качестве ссылки во всей их полноте, чтобы лучше описать состояние уровня техники. Как специалист в данной области может ожидать, будут выбраны формы соединений согласно настоящему изобретению, что используют в конкретной фармацевтической препаративной форме (например, соли), которые обладают подходящими физическими характеристиками (например, растворимость в воде), которые требуются для того, чтобы композиция была эффективной.

Все патентные и не-патентные документы или литература, упомянутые в данной заявке, включены в данное описание в качестве ссылки во всей их полноте.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



(I)

где:

 $R^1$  представляет собой  $S(O)_2Et$ ; и $R^2$  и  $R^3$  каждый независимо представляет собой:

(A) –H;

(B)  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- b)  $-OR^9$ ;
- c)  $-CN$ ;
- d)  $-CF_3$ ;
- e) –галоген;
- f)  $-C(O)OR^9$ ;
- g)  $-C(O)N(R^9)_2$ ;
- h)  $-S(O)_nR^9$ ; и
- i)  $-S(O)_nNR^7R^8$ ; или

(C)  $C_{3-6}$  циклоалкил;(D)  $C_{3-6}$  гетероциклил; или $R^2$  и  $R^3$  взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$  карбоциклическое кольцо; или $R^2$  и  $R^3$  взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$  гетероциклическое кольцо; или

$R^2$  или  $R^3$  могут быть циклизированы на  $W$ , чтобы образовать кольцо;

$R^4$  представляет собой:

(A)  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- b)  $C_{3-6}$  гетероциклил;
- c)  $-OR^9$ ;
- d)  $-CN$ ;
- e)  $-S(O)_nR^9$ ;
- f) -галоген; и
- g)  $-CF_3$ ; или

(B)  $C_{3-12}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{1-6}$  алкил;
- b)  $-OR^9$ ;
- c)  $-CN$ ;
- d)  $-S(O)_nR^9$ ;
- e) -галоген; и
- f)  $-CF_3$ ; или

(C) арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{1-6}$  алкил;
- b)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- c)  $-OR^9$ ;
- d)  $-CN$ ;
- e)  $-S(O)_nR^9$ ;
- f) -галоген; и
- g)  $-CF_3$ ;

$R^5$  представляет собой арил, гетероарил, гетероциклил или  $C_{3-12}$  циклоалкил, каждый из которых необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

(A) C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил или C<sub>3-6</sub> гетероциклил каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;
- b) C<sub>3-6</sub> гетероциклил;
- c) -OR<sup>9</sup>;
- d) -CN;
- e) -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;
- f) -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>;
- g) -галоген; и
- h) -CF<sub>3</sub>; или

(B) -OR<sup>9</sup>;

(C) -CN;

(D) -CF<sub>3</sub>;

(E) -галоген;

(F) -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

(G) -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>; и

(H) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

W представляет собой арил, гетероарил, гетероциклил, C<sub>3-12</sub> циклоалкил, или алкинил, каждый необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a) C<sub>1-6</sub> алкил;
- b) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;
- c) -OR<sup>9</sup>;
- d) -CN;
- e) -CF<sub>3</sub>;
- f) -галоген;
- g) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;
- h) -C(O)OR<sup>9</sup>; и
- i) -C(O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> являются независимо выбранными из следующих:

(A) -H;

(B)  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- b)  $-OR^9$ ;
- c)  $-CN$ ; и
- d) -галоген; и

(C)  $C_{3-6}$  циклоалкил; или

$R^7$  и  $R^8$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное кольцо с 3-6 атомами углерода, где один атом углерода в указанном насыщенном кольце может быть необязательно замещен с помощью  $-O-$ ,  $-NR^9-$  или  $-S(O)_n-$ ;

$R^9$  является выбранным из следующих:

(A)  $-H$ ;

(B)  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- b)  $-OR^9$ ;
- c)  $-CN$ ;
- d)  $-CF_3$ ;
- e) -галоген; или

(C)  $C_{3-6}$  циклоалкил; и

$n$  представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^2$  и  $R^3$  каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

(A)  $-H$ ;

(B)  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{3-6}$  циклоалкил;

b)  $-OR^9$ ; или

c) -галоген; и

$R^2$  и  $R^3$  взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$  карбоциклическое кольцо; или

$R^2$  и  $R^3$  взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$  гетероциклическое кольцо; и

$R^9$  является выбранным из следующих:

(A)  $-H$ ; и

(B)  $C_{1-3}$  алкил.

3. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^4$  представляет собой:

(A)  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a)  $C_{3-6}$  циклоалкил;

b) 4, 5 или 6-членный гетероциклический;

c)  $-OR_9$ ;

d)  $-CN$ ;

e) -галоген; и

f)  $-CF_3$ ; или

(B)  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a)  $C_{1-6}$  алкил;

b)  $-OR^9$ ;

c)  $-CN$ ;

d) -галоген; и

e)  $-CF_3$ ; и

где один углерод в указанном  $C_{3-6}$  циклоалкиле может быть необязательно заменен на  $-O-$ ;

(C) фенил; или

(D) 4, 5 или 6-членный гетероцикл; и

$R^9$  является выбранным из следующих:

(A) –H; и

(B)  $C_{1-3}$  алкил.

4. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^5$  представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a)  $C_{1-6}$  алкил;

b)  $C_{3-6}$  циклоалкил;

c)  $-OR^9$ ;

d)  $-CN$ ;

e)  $-CF_3$ ;

f) -галоген; и

g)  $-NR^7R^8$ ; и

$R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

(A) –H; и

(B)  $C_{1-3}$  алкил.

5. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^5$  представляет собой пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

a)  $C_{1-6}$  алкил;

b)  $C_{3-6}$  циклоалкил;

c)  $-OR^9$ ;

d)  $-CF_3$ ; и

е)  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ; и

$\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

(A)  $-\text{H}$ ; и

(B)  $\text{C}_{1-3}$  алкил; и

$\text{R}^9$  представляет собой  $\text{C}_{1-3}$  алкил.

6. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиперидинил, пиперизинил, пиразинил или  $\text{C}_{3-12}$  циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из следующих:

a)  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

b)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;

c)  $-\text{OR}^9$ ;

d)  $-\text{CN}$ ;

e)  $-\text{CF}_3$ ;

f) -галоген;

g)  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ;

h)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ; и

i)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ ;

$\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  каждый представляет собой выбранный из следующих:

(A)  $-\text{H}$ ; и

(B)  $\text{C}_{1-3}$  алкил.

7. Соединение формулы (I) по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  каждый независимо представляет собой выбранный из следующих:

(A)  $-\text{H}$ ; и

(B)  $\text{C}_{1-3}$  алкил;

$\text{R}^4$  представляет собой:

(A)  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- b) 4, 5, или 6-членный гетероцикл;
- c)  $-OR^9$ ;
- d)  $-CN$ ;
- e) -галоген; и
- f)  $-CF_3$ ;

(B)  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{1-6}$  алкил;
- b)  $-OR_9$ ;
- c)  $-CN$ ;
- d) -галоген; и
- e)  $-CF_3$ ;

(C) фенил; или

(D) 5 или 6-членный гетероцикл;

$R^5$  представляет собой:

(A) фенил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{1-6}$  алкил;
- b)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- c)  $-OR^9$ ;
- d)  $-CN$ ;
- e)  $-CF_3$ ; и
- f) -галоген; или

(B) пиридинил или пиримидинил, каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

- a)  $C_{1-6}$  алкил;
- b)  $C_{3-6}$  циклоалкил;
- c)  $-OR^9$ ;

- d)  $-\text{CN}$ ;
- e)  $-\text{CF}_3$ ;
- f) -галоген; и
- g)  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ; и

W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиперидинил или  $\text{C}_{3-12}$  циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из следующих:

- a)  $\text{C}_{1-6}$  алкил;
- b)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;
- c)  $-\text{OR}^9$ ;
- d)  $-\text{CN}$ ;
- e)  $-\text{CF}_3$ ;
- f) -галоген;
- g)  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ;
- h)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ; и
- i)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ ;

$\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  каждый независимо представляет собой:

- (A)  $-\text{H}$ ; или
- (B)  $\text{C}_{1-3}$  алкил.

8. Соединение формулы (I) по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  представляют собой H;

$\text{R}^4$  представляет собой:

(A)  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкила,  $-\text{CF}_3$ , и  $\text{C}_{1-3}$  алкокси; или

(B)  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $-\text{CN}$ , и галогена; или

(C) 5-членный гетероцикл;

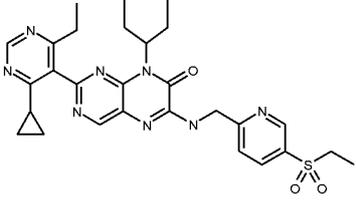
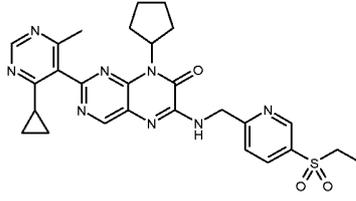
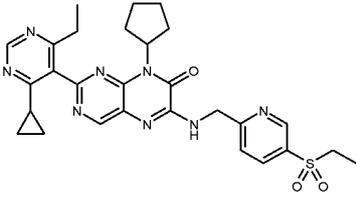
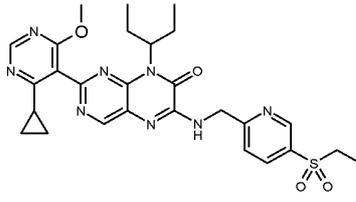
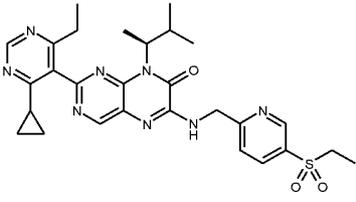
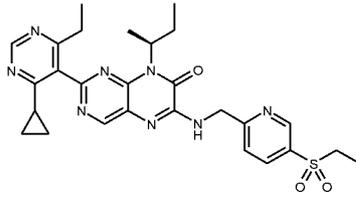
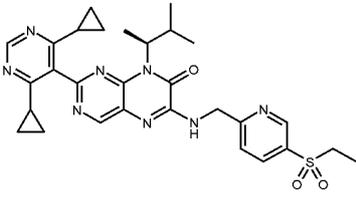
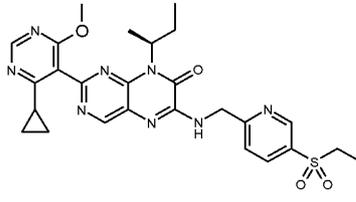
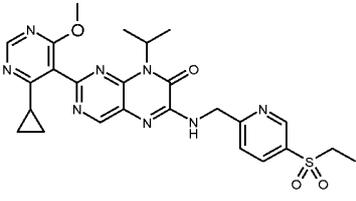
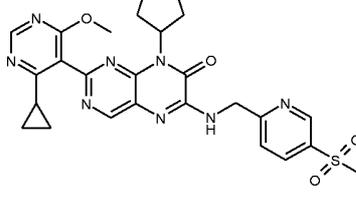
$\text{R}^5$  представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из следующих:

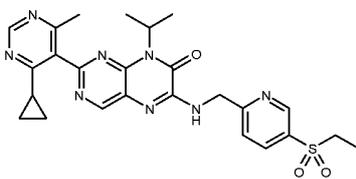
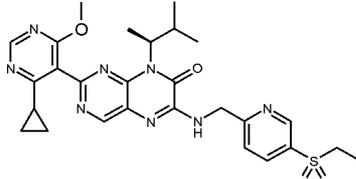
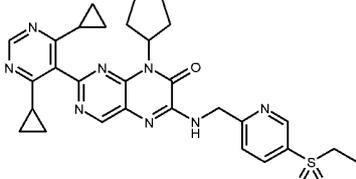
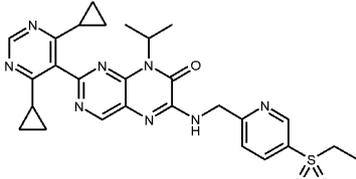
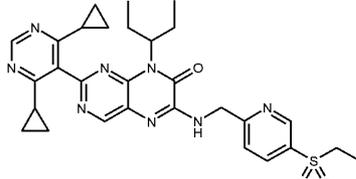
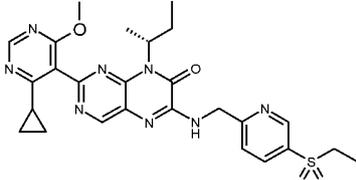
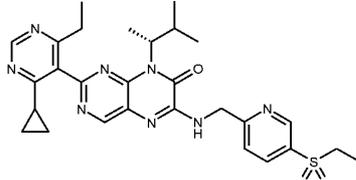
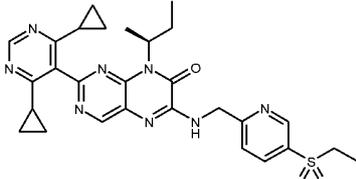
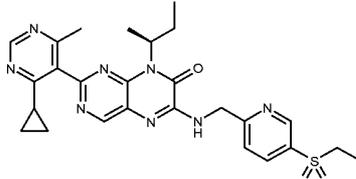
- a) C<sub>1-6</sub> алкил;
- b) C<sub>3-6</sub> циклоалкил;
- c) –OR<sup>9</sup>;
- d) –CF<sub>3</sub>; и
- e) –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

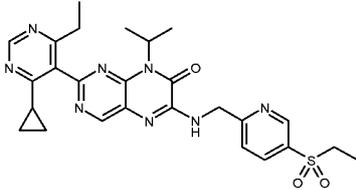
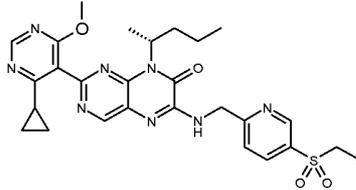
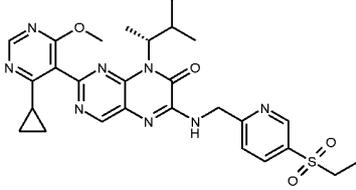
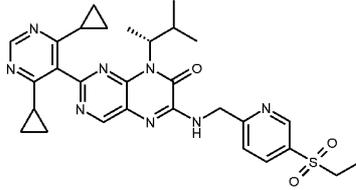
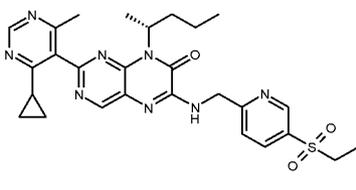
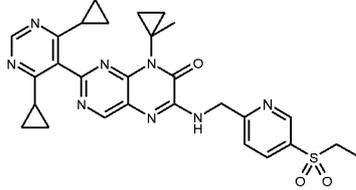
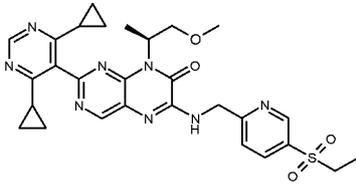
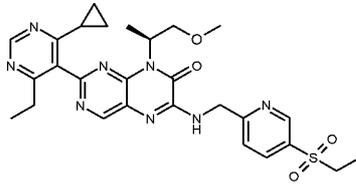
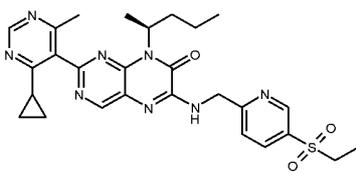
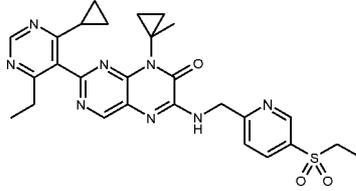
W представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил или пиперидинил;  
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> каждый независимо представляет собой:

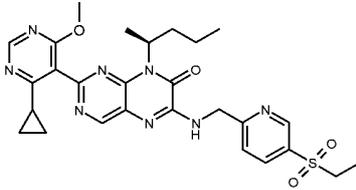
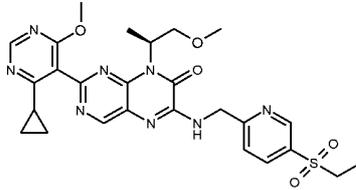
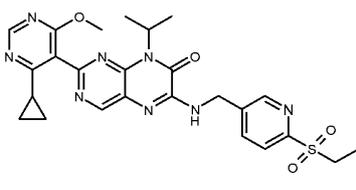
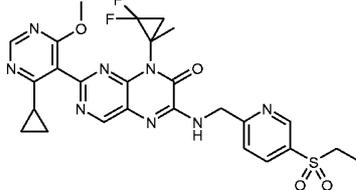
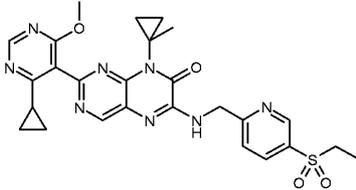
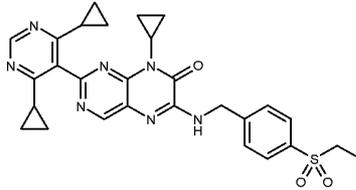
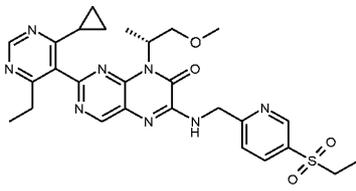
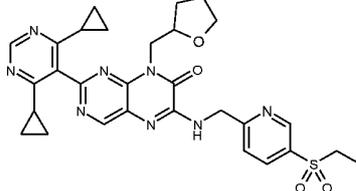
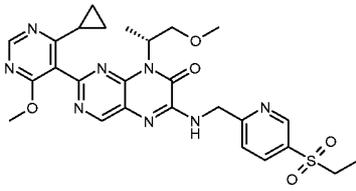
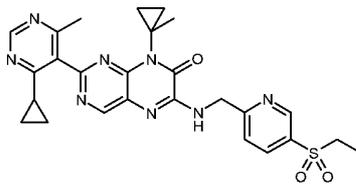
- (A) –H; или
- (B) C<sub>1-3</sub> алкил.

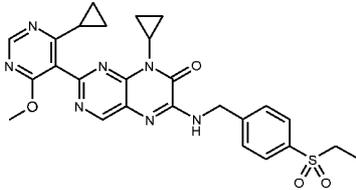
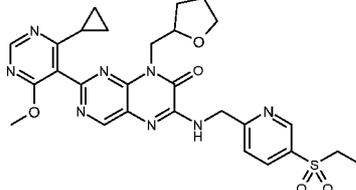
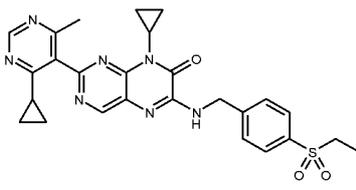
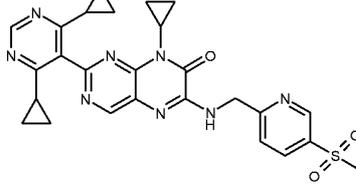
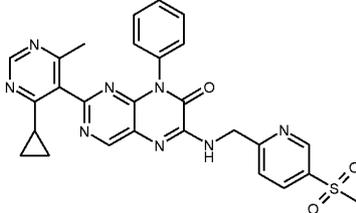
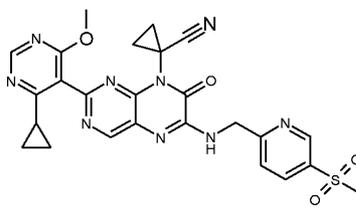
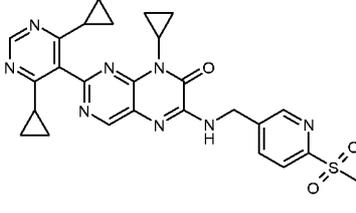
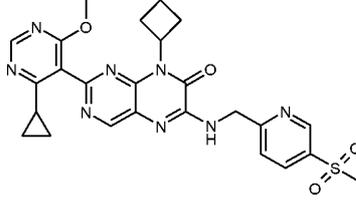
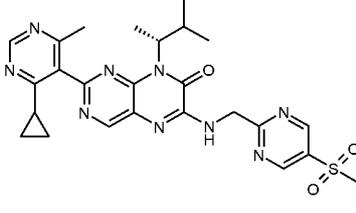
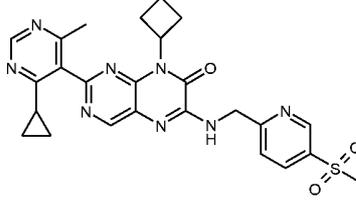
## 9. Соединение, выбранное из:

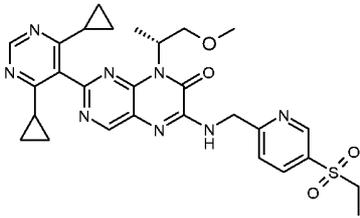
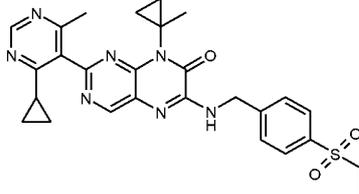
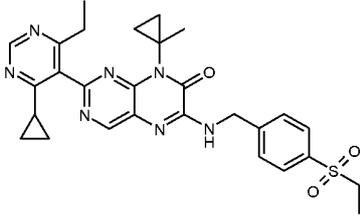
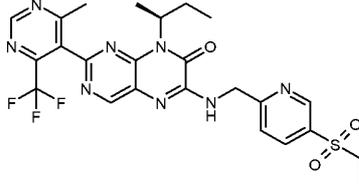
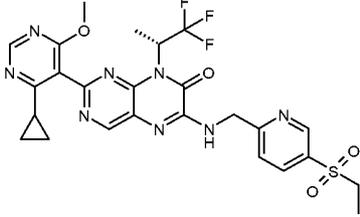
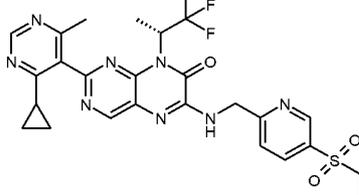
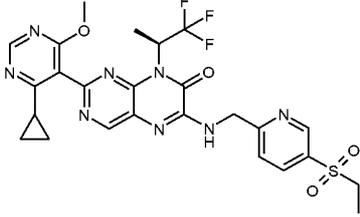
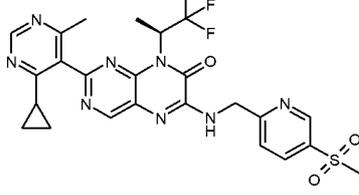
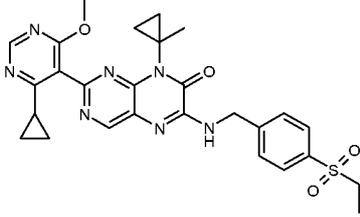
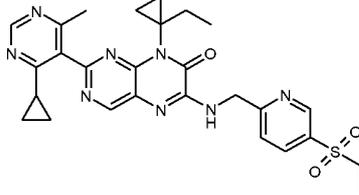
| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 1      |    | 2      |    |
| 3      |    | 4      |    |
| 5      |   | 6      |   |
| 7      |  | 8      |  |
| 9      |  | 10     |  |

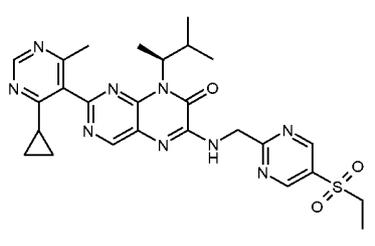
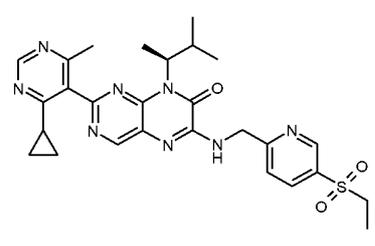
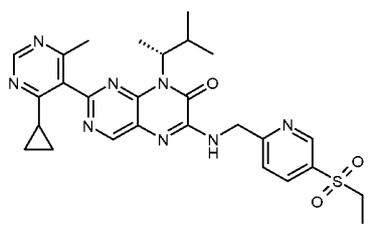
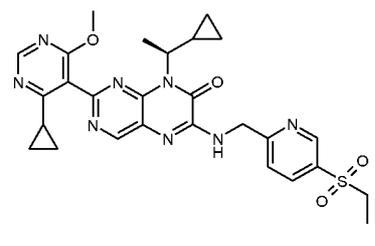
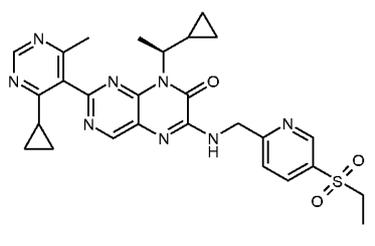
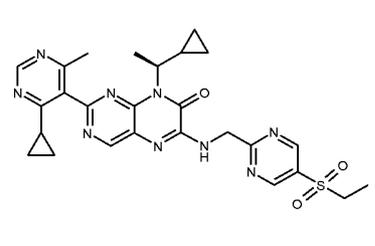
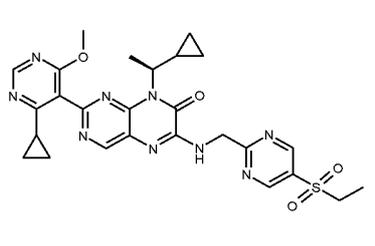
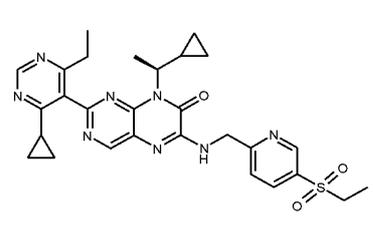
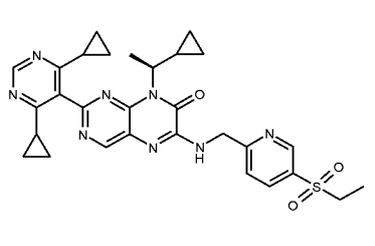
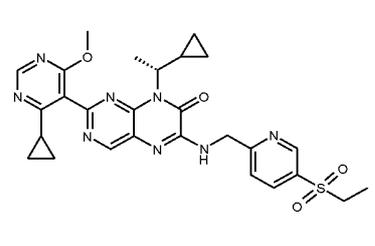
| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 11     |    | 12     |    |
| 13     |    |        |  |
| 15     |   | 16     |   |
| 17     |  | 18     |  |
| 19     |  | 20     |  |

| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 21     |    | 22     |    |
| 24     |    | 25     |    |
| 27     |   | 28     |   |
| 29     |  | 30     |  |
| 31     |  | 32     |  |

| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 33     |    | 34     |    |
| 35     |    | 36     |    |
| 37     |   | 38     |   |
| 39     |  | 40     |  |
| 41     |  | 42     |  |

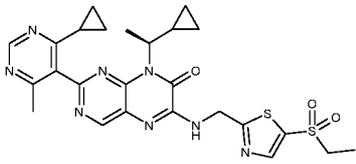
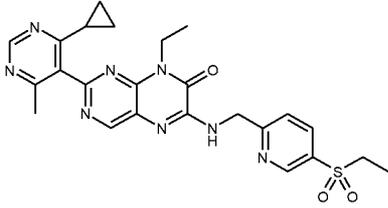
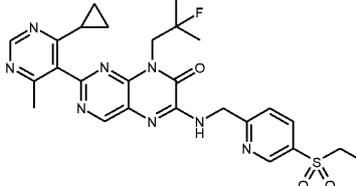
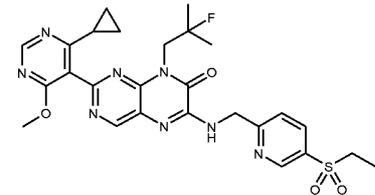
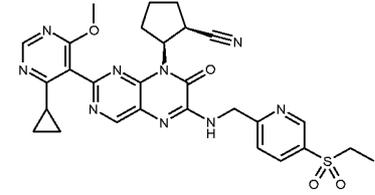
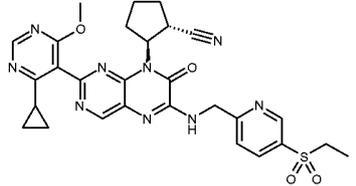
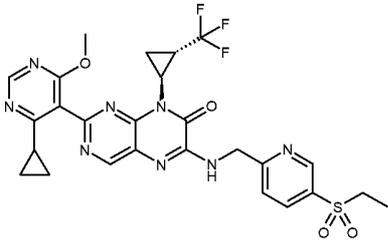
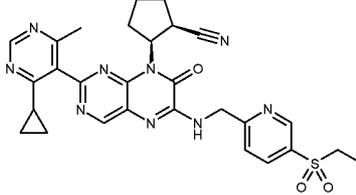
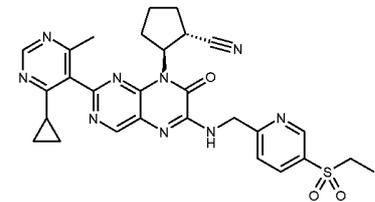
| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 43     |    | 44     |    |
| 45     |    | 47     |    |
| 48     |   | 50     |   |
| 51     |  | 52     |  |
| 53     |  | 54     |  |

| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 55     |    | 56     |    |
| 57     |    | 58     |    |
| 59     |   | 60     |   |
| 61     |  | 62     |  |
| 63     |  | 64     |  |

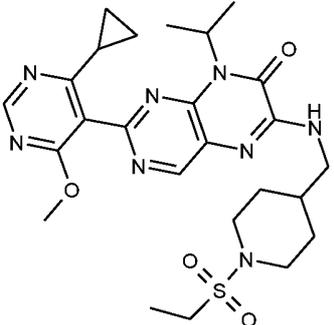
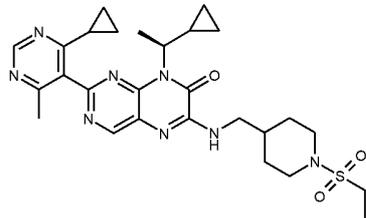
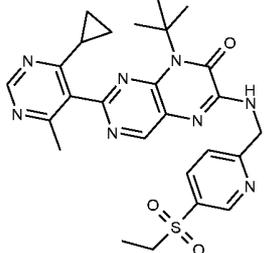
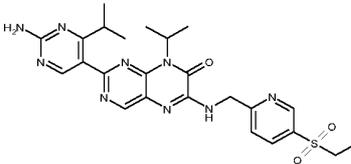
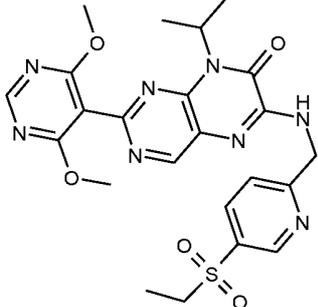
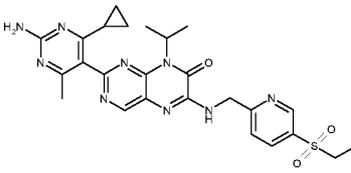
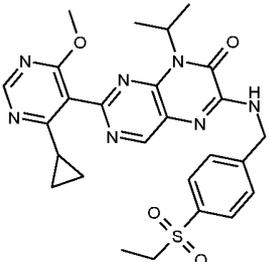
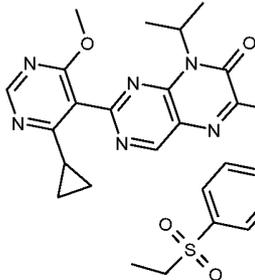
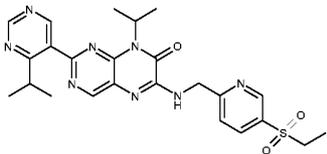
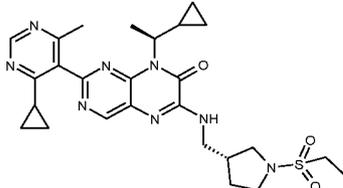
| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 65     |    | 66     |    |
| 67     |    | 68     |    |
| 69     |   | 70     |   |
| 71     |  | 72     |  |
| 73     |  | 74     |  |

| Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|
| 75     |           | 76     |           |
| 77     |           | 78     |           |
| 79     |           | 80     |           |
| 81     |           | 82     |           |
| 83     |           | 84     |           |

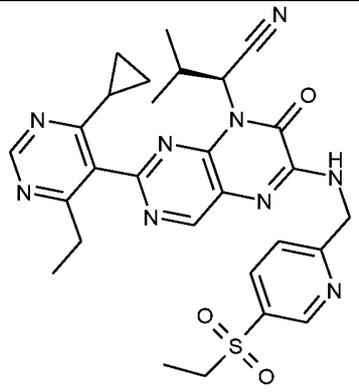
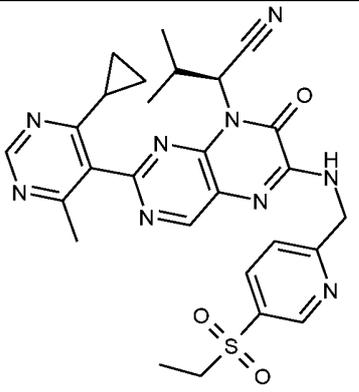
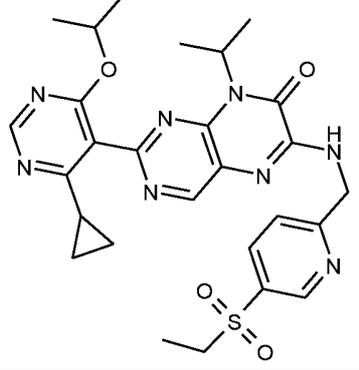
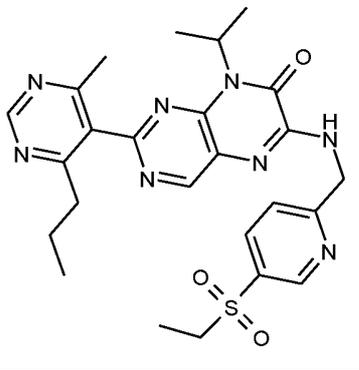
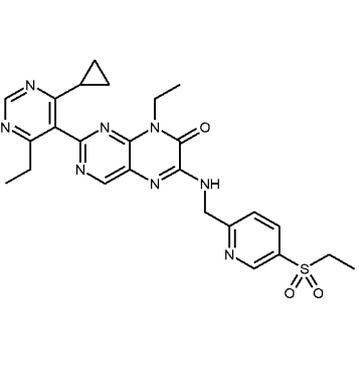
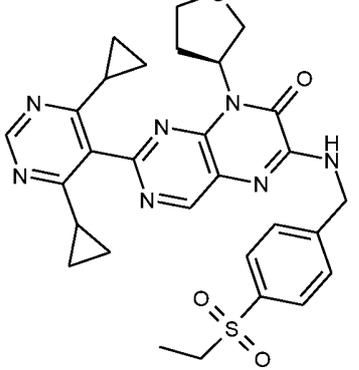
| Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|
| 85     |           | 86     |           |
| 87     |           | 88     |           |
| 89     |           | 90     |           |
| 91     |           | 92     |           |
| 100    |           | 101    |           |

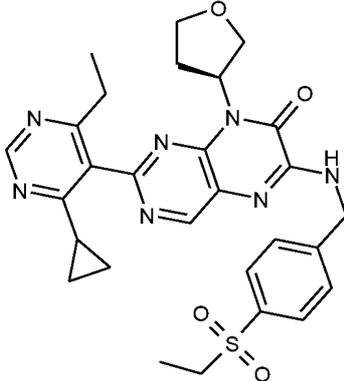
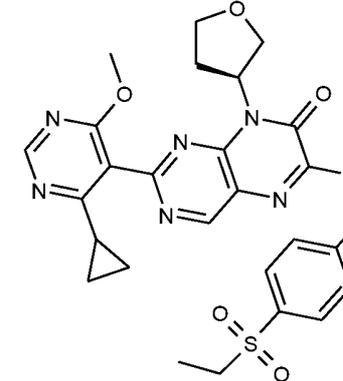
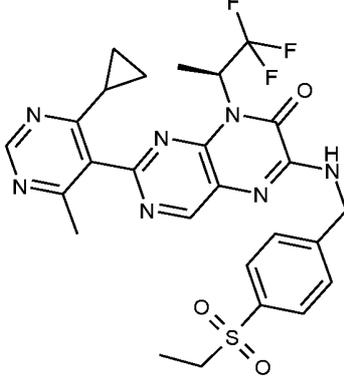
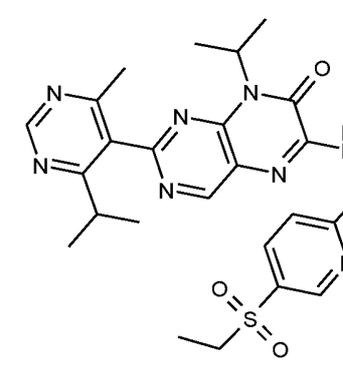
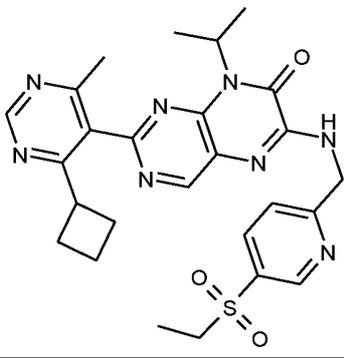
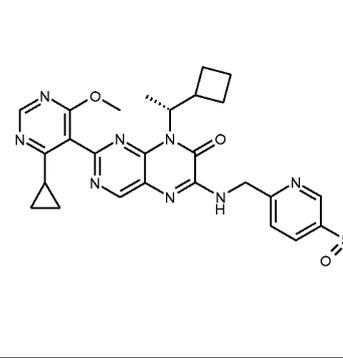
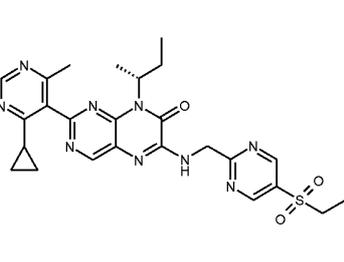
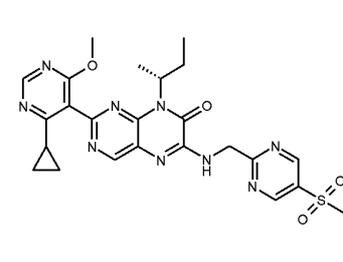
| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 103    |    | 104    |    |
| 105    |    | 106    |    |
|        |   | 108    |   |
| 109    |  | 110    |  |
| 111    |  | 112    |  |

| Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|
| 113    |           | 114    |           |
| 115    |           | 117    |           |
| 119    |           | 120    |           |
| 121    |           | 124    |           |
| 127    |           | 130    |           |

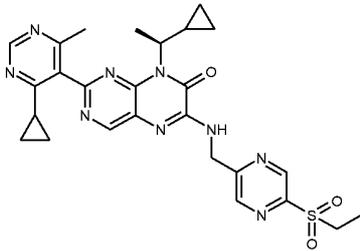
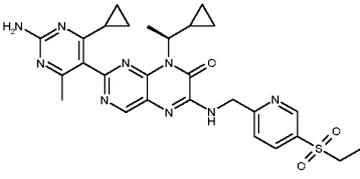
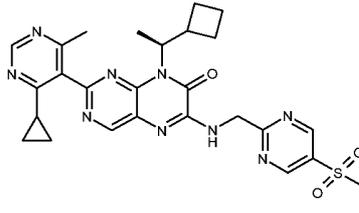
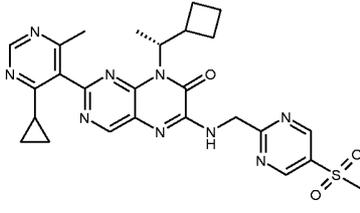
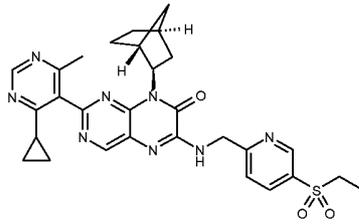
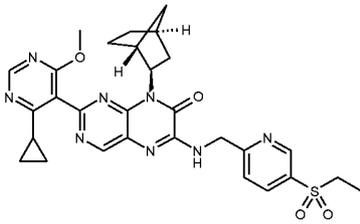
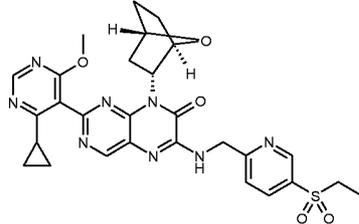
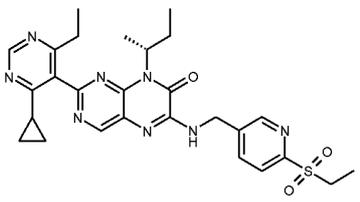
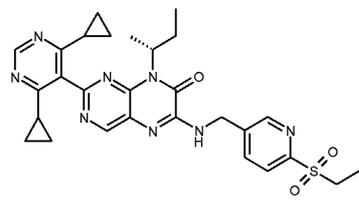
| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 131    |    | 138    |    |
| 139    |    | 140    |    |
| 141    |   | 142    |  |
| 143    |  | 144    |  |
| 146    |  | 148    |  |

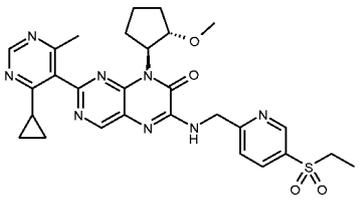
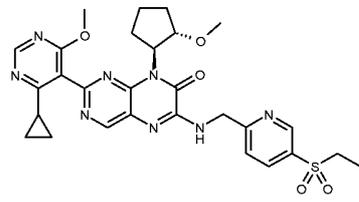
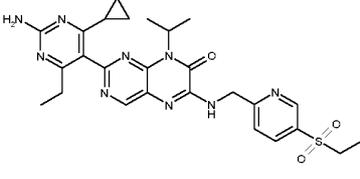
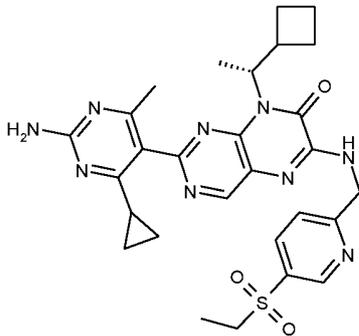
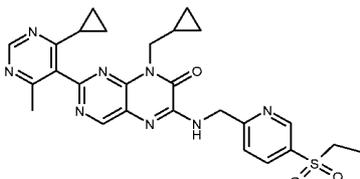
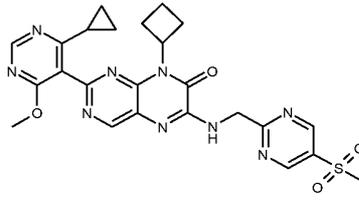
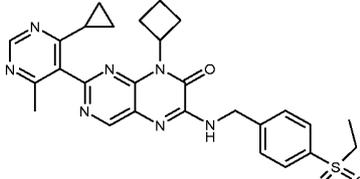
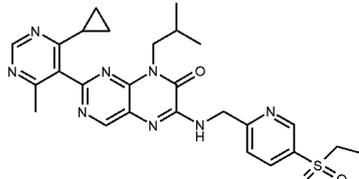
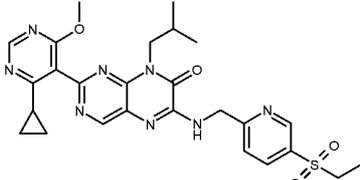
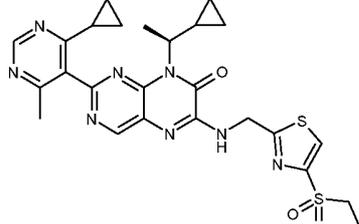
| Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|
| 152    |           | 153    |           |
| 154    |           | 156    |           |
| 157    |           | 158    |           |
| 161    |           | 162    |           |
| 163    |           |        |           |

| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 167    |    | 168    |    |
| 170    |   | 172    |   |
| 173    |  | 174    |  |

| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 175    |    | 176    |    |
| 177    |   | 178    |   |
| 179    |  | 182    |  |
| 183    |  | 184    |  |

| Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|
| 185    |           | 186    |           |
| 187    |           | 188    |           |
| 197    |           | 198    |           |
| 199    |           | 206    |           |
| 207    |           | 211    |           |

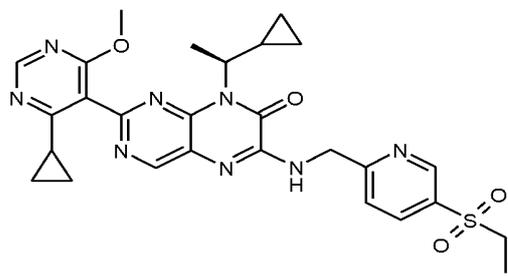
| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 213    |    |        |  |
| 217    |    | 218    |    |
| 219    |   | 220    |   |
| 221    |  | 222    |  |
| 223    |  | 224    |  |

| Пример | Структура   | Пример | Структура  |
|--------|---|--------|--|
| 227    |    | 228    |    |
| 231    |    | 233    |    |
| 237    |   | 240    |   |
| 250    |  | 252    |  |
| 253    |  | 256    |  |

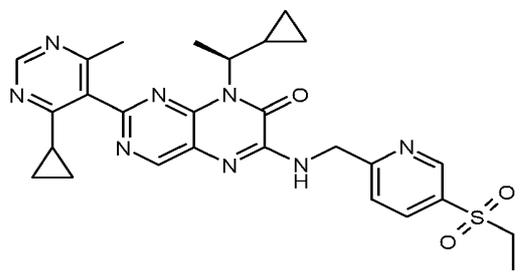
| Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|
| 257    |           | 260    |           |
| 262    |           | 263    |           |

или его фармацевтически приемлемая соль.

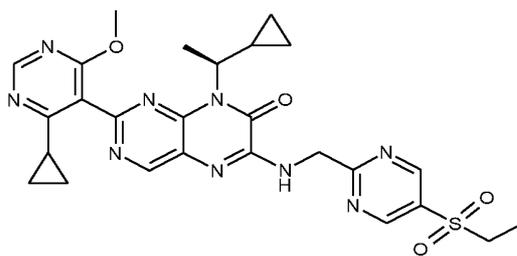
10. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



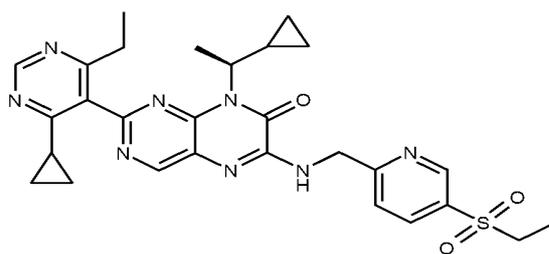
11. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



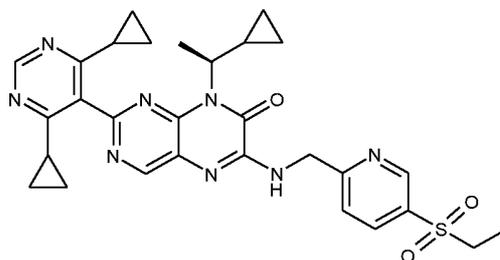
12. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



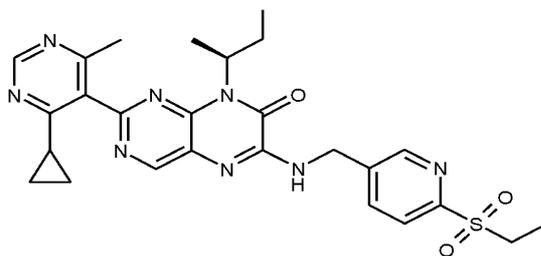
13. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



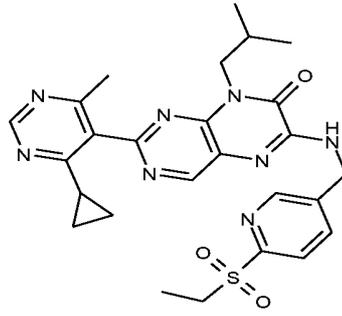
14. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



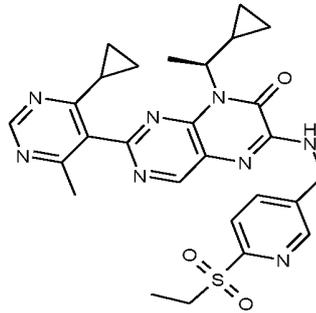
15. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



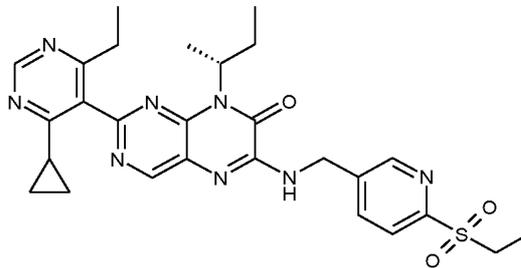
16. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



17. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



18. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из п.п. 1 - 18, или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

20. Применение соединения формулы (I) по любому из п.п. 1 - 18, или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве лекарственного средства, обладающего активностью модуляторов ROR $\gamma$ .

21. Применение соединения формулы (I) по любому из п.п. 1 - 18, или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения аутоиммунного заболевания или аллергического расстройства у пациента.

22. Применение по п. 21, где аутоиммунное заболевание или аллергическое расстройство является выбранным из следующих: ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, склеродермия, астма, аллергический ринит, аллергическая экзема, рассеянный склероз, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, диабет типа I, воспалительное заболевание кишечника, реакция трансплантат против хозяина, псориатический артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит, увеит и не-радиографическая спондилоартропатия.

23. Способ лечения аутоиммунного заболевания или аллергического расстройства у пациента, который заключается в введении указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по любому из п.п. 1 - 18, или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ по п. 23, где аутоиммунное заболевание или аллергическое расстройство является выбранным из следующих: ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, склеродермия, астма, аллергический ринит, аллергическая экзема, рассеянный склероз, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, диабет типа I, воспалительное заболевание кишечника, реакция трансплантат против хозяина, псориатический артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит, увеит и не-радиографическая спондилоартропатия.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|   |   |   |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference<br>09-0624-WO-1 | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |   |
| International application No.<br>PCT/US2015/025328    | International filing date (day/month/year)<br>10 April 2015 (10-04-2015)                      | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>14 April 2014 (14-04-2014) |
| Applicant<br>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH  |   |   |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
- a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b.  This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c.  With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2.  **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3.  **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
- the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
- the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_
  - as suggested by the applicant
  - as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
  - as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b.  none of the figures is to be published with the abstract

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/025328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. C07D475/10 A61K31/33  
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | <p>PASHA M. KHAN ET AL: "Small molecule amides as potent ROR-[gamma] selective modulators",<br/>           BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br/>           vol. 23, no. 2,<br/>           1 January 2013 (2013-01-01), pages<br/>           532-536, XP055073469,<br/>           ISSN: 0960-894X, DOI:<br/>           10.1016/j.bmcl.2012.11.025<br/>           the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----<br/>           -/--</p> | 1-15                  |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 June 2015

Date of mailing of the international search report

01/07/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidernigg, Oliver

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/025328

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | R.O. HUGHES ET.AL.: "Investigation of aminopyridopyrazinones as PDE5 inhibitors: evaluation of modifications to central ring system", BIOORGANIC & MEDICAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 19, 2009, pages 4092-4096, XP002740794, table 1 | 1-15                  |
| A         | -----<br>WO 03/024966 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BONNERT ROGER VICTOR [GB] 27 March 2003 (2003-03-27) claims 1-23   | 1-15                  |
| A         | -----<br>WO 2009/022185 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BREAUULT GLORIA [US]; GEN) 19 February 2009 (2009-02-19) claims 1-69   | 1-15                  |
|           | -----  |                       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/025328

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date            |
|--|------------------|-------------------------|-----------------------------|
| WO 03024966                            | A1               | 27-03-2003              | AT 368664 T 15-08-2007      |
|  |                  |                         | DE 60221537 T2 24-04-2008   |
|  |                  |                         | EP 1419158 A1 19-05-2004    |
|  |                  |                         | ES 2289124 T3 01-02-2008    |
|  |                  |                         | JP 2005507390 A 17-03-2005  |
|  |                  |                         | US 2005010047 A1 13-01-2005 |
|  |                  |                         | US 2007142352 A1 21-06-2007 |
|  |                  |                         | WO 03024966 A1 27-03-2003   |
| -----                                  |                  |                         |                             |
| WO 2009022185                          | A2               | 19-02-2009              | NONE                        |
| -----                                  |                  |                         |                             |