

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 037401

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.03.24

(21) Номер заявки

201890906

(22) Дата подачи заявки

2016.10.07

(51) Int.Cl. C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/5386 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/547 (2006.01)  
C07D 413/06 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)  
C07D 241/14 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
C07D 417/06 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)  
C07D 487/02 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
C07D 491/10 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
C07D 498/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 513/10 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
A61K 31/397 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА И ПИРИДОПИРАЗИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ p3Kb

(31) 15189163.7; 16174710.0

(32) 2015.10.09; 2016.06.16

(33) EP

(43) 2018.09.28

(86) PCT/EP2016/073962

(87) WO 2017/060406 2017.04.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

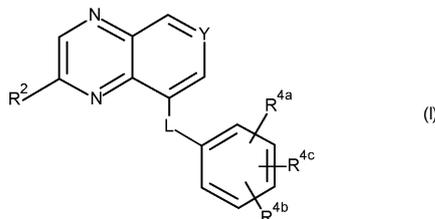
Анжибо Патрик Рене, Керолль  
Оливье Алексис Жорж, Бертело Дидье  
Жан-Клод, Мейер Кристоф (FR),  
Виллот Мэттью Филипп Виктор (DE),  
Мерпул Ливен (BE), Жуссом Тьерри  
Франсуа Алан Жан (CH)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WU KUI ET AL.: "Multisubstituted quinoxalines and pyrido[2,3-d]pyrimidines: Synthesis and SAR study as tyrosine kinase c-Met inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 22, no. 20, 27 August 2012 (2012-08-27), pages 6368-6372, XP028942958, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2012.08.075, page 6368, left-hand column; page 6369, figure 2, compound I  
WO-A1-2009021083

(57) Изобретение относится к замещенным производным хиноксалина и пиридопипиразина формулы (I)



где переменные имеют значения, определенные в формуле изобретения. Соединения согласно изобретению являются пригодными в качестве ингибиторов p3Kb. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.

037401 B1

037401 B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к замещенным производным хиноксалина и пиридопиразина, пригодным в качестве ингибиторов PI3K $\beta$ . Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, а также к применению указанных соединений в качестве лекарственного препарата.

### Предпосылки к созданию изобретения

Существует три класса фосфоинозитид-3-киназ (PI3K): класс I, класс II и класс III. PI3K класса I в наибольшей степени ассоциированы с раком у человека [K.D Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) класса I делятся на 2 под-класса: класс I<sub>A</sub> - состоящие из каталитической субъединицы p110 (p110a, p110b или p110d) и регуляторной субъединицы p85 (p85a, p55a и p50a, p85b или p55g), и класс I<sub>B</sub> - PI3K, характеризующиеся каталитической субъединицей p110g и регуляторными субъединицами p101 и p84 [B. Vanhaesebroeck and M.D. Waterfield (1999) *Experimental Cell Research*, 253, 239-254]. PI3K класса I<sub>A</sub> активируются при ряде солидных и несоллидных опухолей посредством мутации или делеции онкосупрессора PTEN (гомолога фосфатазы и тензина) или, в случае p110a, с помощью активирующих мутаций [K.D. Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. PI3K также могут активироваться рецептором тирозинкиназ (RTK); p110b может активироваться связанными с G-белком рецепторами [K.D. Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075]. Сразу после активации фосфоинозитид-3-киназы катализируют фосфорилирование фосфатидил-4,5-дифосфата, что приводит к образованию фосфатидил-3,4,5-трифосфата (PIP3) [Zhao L., Vogt P.K. (2008) *Oncogene* 27, 5486-5496]. PTEN противодействует активности PI3K посредством дефосфорилирования PIP3 [Myers M.P., Pass I., Batty I.H., Van der Kaay J., Stolarov J.P., Hemmings B.A., Wigler M.H., Downes C.P., Tonks N.K. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 13513-13518]. PIP3, образованный в результате активации PI3K или сохраненный в результате инактивации PTEN, связывается с подгруппой липидсвязывающих доменов в нисходящих мишенях, таких как плекстрин-гомологичный домен онкогена Akt, с рекрутированием его, таким образом, в плазматическую мембрану [Stokoe D., Stephens L.R., Copeland T., Gaffney P.R., Reese C.B., Painter G.F., Holmes A.B., McCormick F., Hawkins P.T. (1997) *Science* 277, 557-570]. Сразу после закрепления в плазматической мембране Akt фосфорилирует несколько эффекторных молекул, которые вовлечены во множество биологически важных процессов, таких как метаболизм, дифференциация, пролиферация, долговечность и апоптоз [D.R. Calnan and A. Brunet (2008) *Oncogene* 27; 2276].

Несколько исследований указывают на ключевую роль p110b в PTEN-дефицитных опухолях. Например, генный нокаут p110b, но не p110a, дает возможность блокировать образование опухоли и активацию Akt, обусловленную потерей Pten в переднем отделе предстательной железы на мышинной модели [Jia S., Liu Z., Zhang S., Liu P., Zhang L., Lee S.H., Zhang J., Signoretti S., Loda M., Roberts T.M., Zhao J.J. *Nature* 2008; 454:776-9]. Кроме того, другие исследования показали, что подгруппа линий PTEN-дефицитных опухолевых клеток человека является чувствительной к инактивации p110b, а не p110a [Wee S., Wiederschain D., Maira S.M., Loo A., Miller C., deBeaumont R., Stegmeier F., Yao Y.M., Lengauer C. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*; 105 13057]. Дефицит PTEN либо в результате генетической инактивации, либо пониженной экспрессии зачастую наблюдается при характерных для человека формах рака, таких как GBM, формах рака эндометрия, легкого, молочной железы и, среди прочих, при раке предстательной железы [K.D. Courtney, R.B. Corcoran and J.A. Engelman (2010), *Journal of Clinical Oncology*, 28; 1075].

Эти исследования дают основание предположить, что лечение PTEN-дефицитной формы рака средствами, которые ингибируют p110b, может быть целесообразным с терапевтической точки зрения. Кроме ее роли в отношении рака, p110b может представлять собой мишень для противосвертывающей терапии. На мышинных моделях было подтверждено, что ингибирование PI3K $\beta$  может предотвратить образование стабильных адгезионных контактов с интегрином  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , что исключает образование окклюзионного тромба без продления времени кровотечения [S.P. Jackson et al. (2005) *Nature Medicine*, 11, 507-514].

Более того, сигнальный путь фосфатидилинозит-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K)/АКТ зачастую активируется в ходе прогрессирования рака предстательной железы (РСa) посредством утраты или мутации гена гомолога фосфатазы и тензина (PTEN). Он представляет собой второй главный побуждающий фактор развития РСa после сигнального пути андрогеновых рецепторов (AR). Комбинация с гормональной терапией улучшала эффективность средств, направленных в отношении PI3K/АКТ, на моделях PTEN-отрицательного РСa. Повышенная регуляция нацеленных на AR генов при ингибировании PI3K/АКТ предполагает компенсаторное взаимовлияние между путями PI3K-AR, для которого для оптимальной эффективности лечения может понадобиться совместное нацеливание на путь AR [Marques R.B. et al., *High Efficacy of Combination Therapy Using PI3K/AKT Inhibitors with Androgen Deprivation in Prostate Cancer Preclinical Models*. *Eur. Urol.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.053>]. Таким образом, ингибиторы PI3K $\beta$  можно преимущественно комбинировать с антиандрогенными терапевтическими средствами, в том числе с антагонистами андрогенных рецепторов и ингибиторами биосинтеза андрогенов, при PTEN-отрицательных формах рака предстательной железы.

В WO 2012/116237 раскрыты гетероциклические соединения, которые модулируют активность PI3-

киназы.

В WO 2011/123751 описаны гетероциклические соединения в качестве селективных ингибиторов P13K-активности.

В WO 2011/022439 раскрыты гетероциклические соединения, которые модулируют активность P13-киназы.

В WO 2008/014219 описаны производные тиозолидиндиона в качестве ингибиторов P13-киназы.

WO 2013/028263 относится к производным пиразолопиримидина в качестве ингибиторов P13-киназы.

WO 2012/047538 относится к производным бензимидазола в качестве ингибиторов P13-киназы.

WO 2013/095761 относится к производным имидазопиридина в качестве ингибиторов P13-киназы.

US 2013/0157977 относится к производным бензимидазолбороновой кислоты в качестве ингибиторов P13-киназы.

В WO 2009/021083 описаны производные хиноксалина в качестве ингибиторов P13-киназы.

В WO 2007/103756 описано получение тиазолонов для применения в качестве ингибиторов P13-киназы.

В WO 2011/041399 описаны бензимидазолил(морфолинил)пурины и родственные соединения в качестве ингибиторов P13Kδ и их получение и применение для лечения P13K-опосредованных заболеваний.

В WO 2009/088990 описано получение пиразолопиримидинов и других гетероциклических соединений в качестве терапевтических модуляторов P13-киназы.

WO 2016/097347 относится к замещенным производным имидазопиридазина, пригодным в качестве ингибиторов P13Kβ.

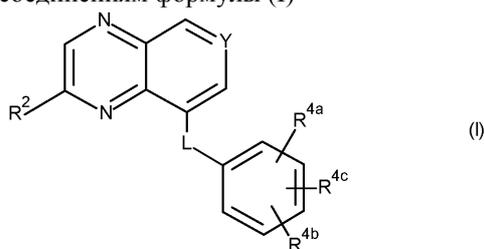
WO 2016/097359 относится к связанным с гетероциклами производным имидазопиридазина, применимым в качестве ингибиторов P13Kβ.

Следовательно, существует острая необходимость в новых ингибиторах киназы P13Kβ, открывающих новые пути для лечения или предупреждения рака, конкретно PTEN-дефицитных форм рака, более конкретно рака предстательной железы. Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение таких соединений.

#### Краткое описание изобретения

Было обнаружено, что соединения по изобретению являются пригодными в качестве ингибиторов P13Kβ. Соединения в соответствии с настоящим изобретением и композиции на их основе могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности для лечения заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение ткани, повреждения легких и т.п.

Изобретение относится к соединениям формулы (I)



их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой CR<sup>3</sup> или N;

L представляет собой -CH(C<sub>1-4</sub>алкил) -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X представляет собой O, S или NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним -OH;

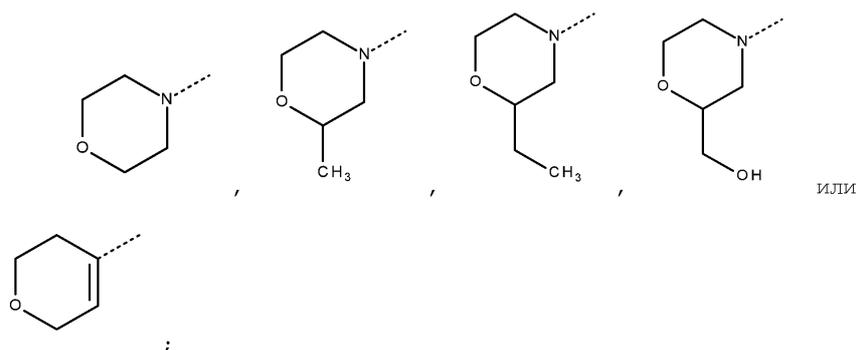
R<sup>1c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила и -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>;

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1a</sup> или R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

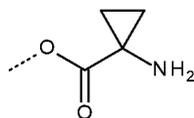
или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

R<sup>2</sup> представляет собой



каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила;  
 каждый из  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ;

$R^3$  представляет собой  $R^7$ ,  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-(C=O)-NH-Het^2$ ,  $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ алкил- $Het^1$ ,  $-(C=O)-N(C_{1-4}$ алкил)- $C_{1-4}$ алкил- $Het^1$ ,  $-(C=O)-N(C_{1-4}$ алкил)- $Het^2$ ,  $C_{1-4}$ алкил,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)-C_{1-4}$ алкил,  $-C(OH)(C_{1-4}$ алкил) $_2$ , галоген, или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора,  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,  $Het^1$ ,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- $Ar$



$-O-C_{1-4}$ алкил- $OH$  и  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH_2$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH_2$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH(C_{1-4}$ алкила),  $-O-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-(C=O)-O-C_{1-4}$ алкила,  $-(C=O)-OH$ ,  $-(C=O)-C_{1-4}$ алкила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ;

$R^{5c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила;

каждый из  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано,  $C_{1-4}$ алкила, галогена,  $-(C=O)H$ ,  $NR^{6e}R^{6f}$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и  $-NR^{6g}R^{6h}$ ;

каждый из  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

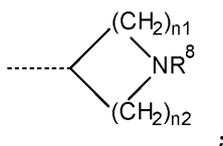
каждый из  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

$Het^1$  представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из  $O$ ,  $S$ ,  $S(=O)_p$  и  $N$ ; или  $Het^1$  представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из  $O$ ,  $S$ ,  $S(=O)_p$  и  $N$ ;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $-(C=O)-OR^{5h}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца  $A$ ;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Het<sup>2</sup> представляет собой



n1 равняется 1 или 2;

n2 равняется 1 или 2;

R<sup>8</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

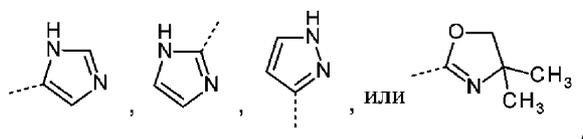
R<sup>5h</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

кольцо А представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C<sub>1-4</sub>алкил, одним заместителем, представляющим собой C<sub>1-4</sub>алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксигруппу, или одним заместителем, представляющим собой гидроксигруппу;

p равняется 1 или 2;

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксигруппой;

R<sup>7</sup> представляет собой



и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений по настоящему изобретению и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

Было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим изобретением ингибируют PI3Kβ сами по себе или могут подвергаться метаболизму в (более) активную форму *in vivo* (пролекарства) и, таким образом, могут быть пригодными при лечении или предупреждении, в частности при лечении, заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение ткани, повреждения легких и т.п.

Из вышеупомянутой фармакологии соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов следует, что они могут быть подходящими для применения в качестве лекарственного препарата.

В частности, соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты могут быть подходящими при лечении или предупреждении, в частности при лечении, рака.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для ингибирования PI3Kβ, для лечения или предупреждения рака.

Настоящее изобретение будет описано далее. Различные аспекты настоящего изобретения более подробно определены в следующих параграфах. Каждый аспект, определенный таким образом, может быть объединен с любым другим аспектом или аспектами, если явно не указано обратное. В частности, любой признак, указанный как являющийся предпочтительным или преимущественным, может быть объединен с любым другим признаком или признаками, указанными как являющиеся предпочтительными или преимущественными.

### Подробное описание

При описании соединений по настоящему изобретению используемые термины следует толковать в соответствии со следующими определениями, если в контексте не указано иное.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или любой формуле (например, в формуле (I)), то ее определение в каждом случае является независимым от ее определения в каждом отличном случае.

Предполагается, что термин "замещенный" во всех случаях использования в настоящем изобретении означает, если иное не указано или явно не следует из контекста, что один или несколько атомов водорода, в частности от 1 до 3 атомов водорода, предпочтительно 1 или 2 атома водорода, более предпочтительно 1 атом водорода, при атоме или радикале, обозначенном с использованием выражения "замещенный", заменены выбранным из указанной группы, при условии, что не превышает нормальная

валентность и что в результате замещения образуется химически стабильное соединение, т.е. соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до пригодной степени чистоты и составление в терапевтическое средство.

Если при фрагменте находятся два или более заместителей, то они могут, если иное не указано или явно не следует из контекста, заменять атомы водорода при одном и том же атоме или они могут заменять атомы водорода при разных атомах во фрагменте.

Специалисту в данной области будет понятно, что, если иное не указано или явно не следует из контекста, то заместитель при гетероциклической группе может замещать любой атом водорода при атоме углерода кольца или при гетероатоме кольца.

Приставка "C<sub>x-y</sub>" (где x и y представляют собой целые числа), используемая в данном документе, относится к числу атомов углерода в данной группе. Таким образом, C<sub>1-6</sub>алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, C<sub>1-4</sub>алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода, C<sub>1-3</sub>алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода, C<sub>3-6</sub>циклоалкильная группа содержит от 3 до 6 атомов углерода и т.д.

Термин "галоген" как группа или часть группы является общим названием для фтора, хлора, брома, йода, если иное не указано или явно не следует из контекста.

Термин "C<sub>1-6</sub>алкил" как группа или часть группы относится к углеводородному радикалу формулы C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 6. C<sub>1-6</sub>алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, еще более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа. Таким образом, например, C<sub>1-6</sub>алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-6 атомами углерода и, следовательно, включает такие, как, например, метил, этил, n-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, n-бутил, изобутил и трет-бутил), пентил и его изомеры, гексил и его изомеры и т.п.

Термин "C<sub>1-4</sub>алкил" как группа или часть группы относится к углеводородному радикалу формулы C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 4. C<sub>1-4</sub>алкильные группы содержат от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. C<sub>1-4</sub>алкильные группы могут быть линейными или разветвленными и могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе используется нижний индекс после атома углерода, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать названная группа.

C<sub>1-4</sub>алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода и, следовательно, включает метил, этил, n-пропил, изопропил, 2-метилэтил, бутил и его изомеры (например, n-бутил, изобутил и трет-бутил) и т.п.

Термин "C<sub>3-6</sub>циклоалкил" отдельно или в комбинации относится к циклическому насыщенному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. Неограничивающие примеры подходящего C<sub>3-6</sub>циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Примерами соединений, где R<sup>b</sup> и R<sup>a</sup> взяты вместе с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, являются соединения 1-4, 10, 14-19, 23-52, 54-55, 57-58, 62-67, 69-72, 75-77, 93-96, 101-103, 106-107, 112, 249-255.

Примерами соединений, где R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> взяты вместе с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, являются соединения 244-245.

В случае, если L представляет собой -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH<sub>2</sub>-, то предполагается, что C-атом с двумя атомами водорода (-CH<sub>2</sub>-) присоединяется к фенильному кольцу в структуре формулы (I).

В случае, если L представляет собой -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, то предполагается, что C-атом с заместителем, представляющим собой C<sub>1-4</sub>алкил (-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-), присоединяется к фенильному кольцу в структуре формулы (I).

В случае, если L представляет собой -CHR<sup>a</sup>-X-, то предполагается, что "X" присоединяется к фенильному кольцу в структуре формулы (I).

В случае, если L представляет собой -X-CHR<sup>c</sup>-, то предполагается, что C-атом с заместителем, представляющим собой R<sup>c</sup> (-CHR<sup>c</sup>-), присоединяется к фенильному кольцу в структуре формулы (I).

В одном варианте осуществления выражение "по меньшей мере один гетероатом" ограничивается до "1, 2 или 3 гетероатома", в конкретном варианте осуществления до "1 или 2 гетероатома", в более конкретном варианте осуществления до "1 гетероатома".

Примеры 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N (например, в кольце A), включают без ограничения азетидинил, морфолинил, пиперидинил, пирролидинил, 1,1-диоксотетанил, 1,1-диоксотiomорфолинил, пиперазинил, диоксоланил, оксазолидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и т.п.

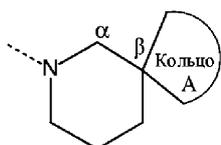
Примеры 4-, 5-, 6- или 7-членного насыщенного или частично насыщенного гетероцикла, содержащего по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N (например, в Het<sup>1</sup>), включают без ограничения азетидинил, морфолинил, пиперидинил, пирролидинил, 1,1-диоксотетанил, 1,1-диоксотiomорфолинил, пиперазинил, диоксоланил, оксазолидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, 4,5-дигидро-1,3-оксазол, гексагидро-1H-1,4-дiazепинил и т.п.

Примеры бициклического 8-, 9- или 10-членного насыщенного или частично насыщенного гетероцикла, содержащего по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N (например, в Het<sup>1</sup>), включают без ограничения 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразинил, октагидропирроло[1,2-a]пиразинил и т.п.

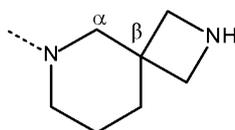
Het<sup>1</sup>, представляющий собой бициклический гетероцикл, в частности, представляет собой слитый бициклический гетероцикл.

Het<sup>1</sup> может быть присоединен к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода кольца или гетероатома кольца, при необходимости, если не указано иное. В конкретном варианте осуществления Het<sup>1</sup> присоединен к остальной части молекулы формулы (I) посредством атома азота.

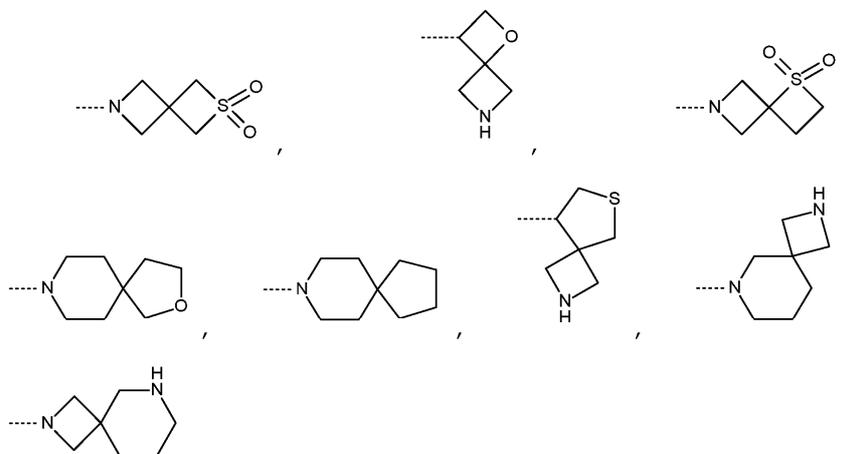
Будет понятно, что, если два заместителя при одном и том же атоме углерода из определения Het<sup>1</sup> взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца А, то образуется спирофрагмент. Например, если Het<sup>1</sup> представляет собой 1-пиперидинил, в котором два заместителя при атоме углерода в положении β взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца А, то образуется следующий спирофрагмент



в частности, если в вышеприведенном примере кольцо А представляет собой 3-азетидинил, то образуется следующий спирофрагмент



Примеры таких спирофрагментов включают без ограничения



и т. п.

Во всех случаях, когда заместители представлены химической структурой, "---" означает связь для присоединения к остальной части молекулы формулы (I).

Каждый раз, когда одна из кольцевых систем замещена одним или несколькими заместителями, эти заместители могут замещать, если иное не указано или явно не следует из контекста, любой атом водорода, связанный с атомом углерода или азота кольцевой системы.

Термин "субъект", используемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно млекопитающему (например, к кошке, собаке, примату или человеку), более предпочтительно к человеку, которое является или являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский эффект в системе тканей у животного или человека, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, что включает облегчение или купирование симптомов заболевания или нарушения, лечение которого осуществляют.

Предполагается, что термин "композиция" охватывает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который получают, прямо или опосредованно, из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Предполагается, что термин "лечение", используемый в данном документе, обозначает все способы,

которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение развития заболевания, но необязательно означает полное устранение всех симптомов.

Подразумевается, что термин "соединения по настоящему изобретению", используемый в данном документе, включает соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты.

Любая химическая формула, используемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) вокруг одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термин "соединение формулы (I)" включает его стереоизомеры и таутомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе применяются взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь.

Атропизомеры (или атропоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые имеют конкретную пространственную конфигурацию, образованную в результате ограничения вращения вокруг одинарной связи вследствие значительного стерического затруднения. Предполагается, что все атропизомерные формы соединений формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

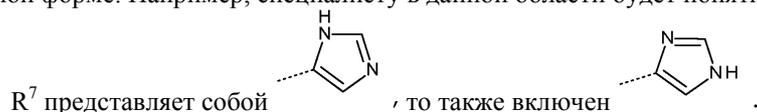
Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т.е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации. Заместители при двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит двузамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации. Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси во всех случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

Значения всех этих терминов, т.е. энантиомеров, атропизомеров, диастереомеров, рацематов, E-изомеров, Z-изомеров, цис-изомеров, транс-изомеров и их смесей, известны специалисту в данной области.

Абсолютную конфигурацию определяют согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурацию при асимметрическом атоме определяют либо как R, либо как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что данный стереоизомер практически не содержит других стереоизомеров, т.е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности, с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит изомера (S); если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит изомера Z; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в их таутомерной форме. Предполагается, что такие формы ввиду того, что они могут существовать, включены в объем настоящего изобретения. Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме. Например, специалисту в данной области будет понятно, что, если



Для терапевтического применения соли соединений формулы (I), их N-оксиды и сольваты являются такими, противоион которых является фармацевтически приемлемым. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут находить применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения, упоминаемые выше или ниже в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоедине-

ния кислоты и основания, которые соединения формулы (I), их N-оксиды и сольваты могут образовывать. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно легко получать путем обработки формы основания с помощью такой соответствующей кислоты. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты. И наоборот, указанные формы солей можно превратить путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I), их N-оксиды и сольваты, содержащие кислотный протон, также можно превратить в формы их нетоксичных солей присоединения металла или амина путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие основные формы солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочно-земельных металлов, например соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-n-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; бензатиновые, N-метил-D-глюкаминовые, гидрабаминовые соли и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п. И наоборот, солевую форму можно превратить путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

Термин "сольват" включает гидраты и формы присоединения растворителя, которые соединения формулы (I), а также их N-оксиды и фармацевтически приемлемые соли присоединения могут образовывать. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Соединения по настоящему изобретению, полученные в описанных ниже способах, могут быть синтезированы в форме смесей энантиомеров, в частности рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Способ отделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим определенный стереоизомер, то предпочтительно, чтобы указанное соединение синтезировали с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно будут применяться энантиомерно чистые исходные материалы.

В рамках данной заявки элемент, в частности при упоминании в отношении соединения формулы (I), включает все изотопы и смеси изотопов этого элемента, либо встречающиеся в природе, либо полученные синтетическим путем, либо с природным изотопным составом, либо в изотопно-обогащенной форме. Меченные радиоактивным изотопом соединения формулы (I) могут содержать радиоактивный изотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{82}\text{Br}$ . Предпочтительно, радиоактивный изотоп выбран из группы, состоящей из  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ . Более предпочтительно, радиоактивный изотоп представляет собой  $^2\text{H}$ .

В частности, предполагается, что дейтерированные соединения включены в объем изобретения.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где Y представляет собой  $\text{CR}^3$  или N;

L представляет собой  $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ ,  $-\text{CH}_2$ -,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ -,  $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$   $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ -,  $-\text{CHR}^{1a}-\text{X}$ - или  $-\text{X}-\text{CHR}^{1c}$ -;

X представляет собой O, S или  $\text{NR}^{1b}$ ;

$\text{R}^{1a}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-4}$ алкил или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним -OH;

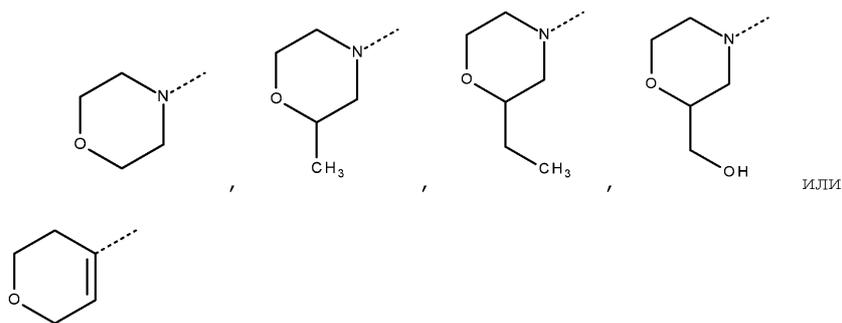
$\text{R}^{1c}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ алкил;

$\text{R}^{1b}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-4}$ алкил,  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$  или  $\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила и  $-\text{NR}^{6c}\text{R}^{6d}$ ,

или  $\text{R}^{1b}$  взят вместе с  $\text{R}^{1a}$  или  $\text{R}^{1c}$  с образованием  $-(\text{CH}_2)_3$ -;

или  $\text{R}^{1b}$  взят вместе с  $\text{R}^{1c}$  с образованием  $-(\text{CH}_2)_2$ - или  $-(\text{CH}_2)_4$ -;

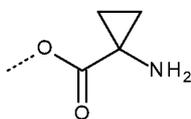
$\text{R}^2$  представляет собой



каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила;  
каждый из  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем,

выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^3$  представляет собой  $R^7$ ,  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-C_{1-4}алкил$ ,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-C(=O)-NH-Het^2$ ,  $C_{1-4}алкил$ ,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)-C_{1-4}алкил$ ,  $-C(OH)(C_{1-4}алкил)_2$ , галоген, или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}алкил$ , замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора,  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,  $Het^1$ ,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}алкила$ ,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}алкил-Ar$ ,



$-O-C_{1-4}алкил-OH$  и  $-O-C_{1-4}алкил-NH_2$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}алкила$ ,  $-S(=O)_2-C_{3-6}циклоалкила$ ,

$C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}алкила$ ,  $-O-C_{1-4}алкил-NH_2$ ,  $-O-C_{1-4}алкил-NH(C_{1-4}алкила)$ ,  $-O-C_{1-4}алкил-N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-(C=O)-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-(C=O)-OH$ ,  $-(C=O)-C_{1-4}алкила$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{5c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}алкил$ ;

каждый из  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}алкила$ ;

каждый из  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$ ,  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими атомами галогена, и

$C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}алкила$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано,  $C_{1-4}алкила$ , галогена,  $-(C=O)H$ ,  $-NR^{6e}R^{6f}$ ,  $-O-C_{1-4}алкила$  и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и  $-NR^{6g}R^{6h}$ ;

каждый из  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$  и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и гидроксила;

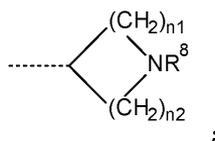
каждый из  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$  и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и гидроксила;

$Het^1$  представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N; или  $Het^1$  представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}алкила$ ,  $-(C=O)-OR^{5h}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}алкила$ ,  $-C_{1-4}алкил-S(=O)_2-C_{1-6}алкила$ , гидроксила,  $-O-C_{1-4}алкила$ , циано,  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$  и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Het<sup>2</sup> представляет собой



n1 равняется 1 или 2;

n2 равняется 1 или 2;

R<sup>8</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

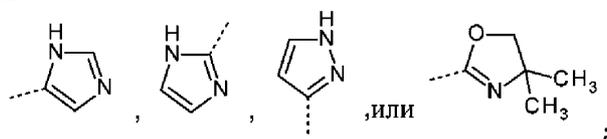
R<sup>5h</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

кольцо А представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C<sub>1-4</sub>алкил, одним заместителем, представляющим собой C<sub>1-4</sub>алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксильную группу, или одним заместителем, представляющим собой гидроксильную группу;

p равняется 1 или 2;

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксильной группой;

R<sup>7</sup> представляет собой



и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой CR<sup>3</sup> или N;

L представляет собой -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X представляет собой O, S или NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

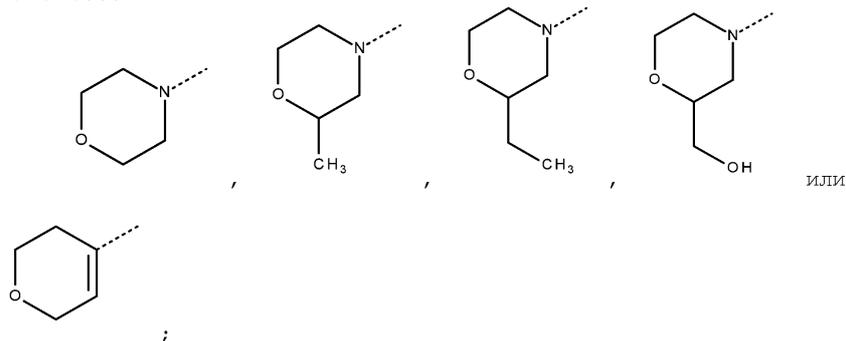
R<sup>1c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы, -O-C<sub>1-4</sub>алкила и -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>,

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1a</sup> или R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

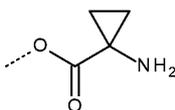
R<sup>2</sup> представляет собой



каждый из R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила;

каждый из R<sup>6c</sup> и R<sup>6d</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-C<sub>1-4</sub>алкил, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -(C=O)-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-NH-Het<sup>2</sup>, C<sub>1-4</sub>алкил, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-C<sub>1-4</sub>алкил, -C(OH)(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, галоген, или R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы, фтора, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>алкила, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>алкил-Ar,



-O-C<sub>1-4</sub>алкил-OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -O-C<sub>1-4</sub>алкил-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>5d</sup> и R<sup>5e</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила;

каждый из R<sup>5f</sup> и R<sup>5g</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и R<sup>4c</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, галогена, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и -NR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>;

каждый из R<sup>6e</sup> и R<sup>6f</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и гидроксила;

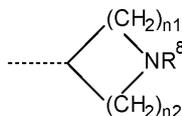
каждый из R<sup>6g</sup> и R<sup>6h</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и гидроксила;

Het<sup>1</sup> представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; или Het<sup>1</sup> представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкила, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A;

каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Het<sup>2</sup> представляет собой



n1 равняется 1 или 2;

n2 равняется 1 или 2;

R<sup>8</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

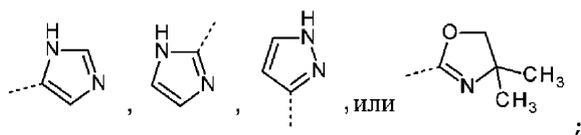
R<sup>5h</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

кольцо A представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C<sub>1-4</sub>алкил, одним заместителем, представляющим собой C<sub>1-4</sub>алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксид, или одним заместителем, представляющим собой гидроксид;

p равняется 1 или 2;

Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксидом;

R<sup>7</sup> представляет собой



и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой CR<sup>3</sup> или N;

L представляет собой -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X представляет собой O, S или NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

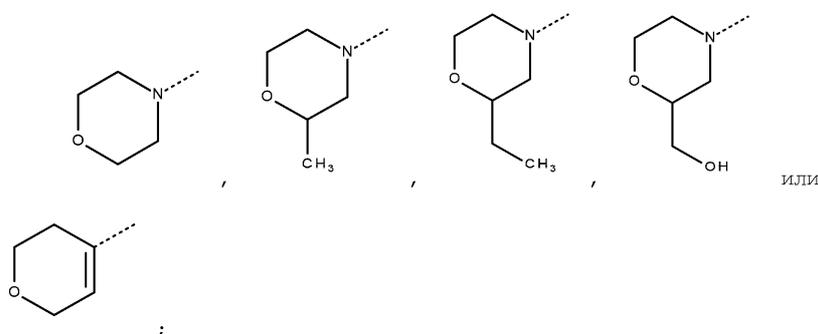
R<sup>1c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила и -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>;

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1a</sup> или R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

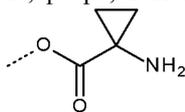
или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

R<sup>2</sup> представляет собой



каждый из R<sup>6c</sup> и R<sup>6d</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-C<sub>1-4</sub>алкил, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-NH-Het<sup>2</sup>, C<sub>1-4</sub>алкил, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-C<sub>1-4</sub>алкил, -C(OH)(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, галоген, или R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>алкила



-O-C<sub>1-4</sub>алкил-OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -O-C<sub>1-4</sub>алкил-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>5d</sup> и R<sup>5e</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила;

каждый из R<sup>5f</sup> и R<sup>5g</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и

C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и R<sup>4c</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, галогена, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и -NR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>;

каждый из R<sup>6e</sup> и R<sup>6f</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и гидроксила;

каждый из R<sup>6g</sup> и R<sup>6h</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и гид-

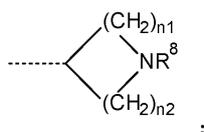
роксила;

Het<sup>1</sup> представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; или Het<sup>1</sup> представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкила, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца А;

каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Het<sup>2</sup> представляет собой



n1 равняется 1 или 2;

n2 равняется 1 или 2;

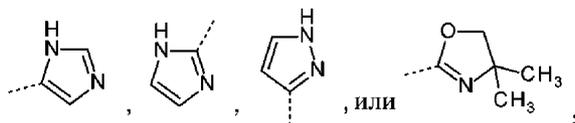
R<sup>8</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R<sup>5h</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

кольцо А представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой C<sub>1-4</sub>алкил, одним заместителем, представляющим собой C<sub>1-4</sub>алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксил, или одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

p равняется 1 или 2;

R<sup>7</sup> представляет собой



и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой CR<sup>3</sup> или N;

L представляет собой -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X представляет собой O, S или NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним -OH;

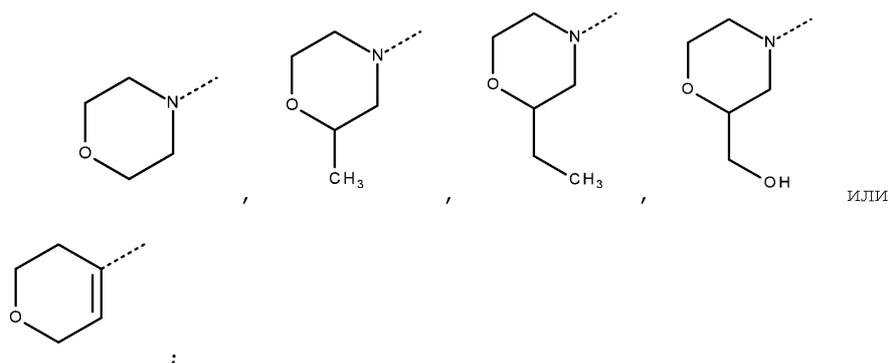
R<sup>1c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила и -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>;

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1a</sup> или R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

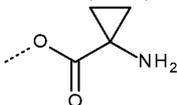
или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

R<sup>2</sup> представляет собой



каждый из  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^3$  представляет собой  $R^7$ ,  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-C_{1-4}алкил$ ,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-(C=O)-NH-Het^2$ ,  $-(C=O)-NH-C_{1-4}алкил-Het^1$ ,  $-(C=O)-N(C_{1-4}алкил)-C_{1-4}алкил-Het^1$ ,  $-(C=O)-N(C_{1-4}алкил)-Het^2$ ,  $C_{1-4}алкил$ ,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)-C_{1-4}алкил$ ,  $-C(OH)(C_{1-4}алкил)_2$ , галоген, или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}алкил$ , замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора,  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,  $Het^1$ ,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}алкила$ ,



$-O-C_{1-4}алкил-OH$  и  $-O-C_{1-4}алкил-NH_2$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}алкила$ ,  $-S(=O)_2-C_{3-6}циклоалкила$ ,  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}алкила$ ,  $-O-C_{1-4}алкил-NH_2$ ,  $-O-C_{1-4}алкил-NH(C_{1-4}алкила)$ ,  $-O-C_{1-4}алкил-N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-(C=O)-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-(C=O)-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{5c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}алкил$ ;

каждый из  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}алкила$ ;

каждый из  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$ ,  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}алкила$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано,  $C_{1-4}алкила$ , галогена,  $-(C=O)H$ ,  $-NR^{6e}R^{6f}$ ,  $-O-C_{1-4}алкила$  и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и  $-NR^{6g}R^{6h}$ ;

каждый из  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$  и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и гидроксила;

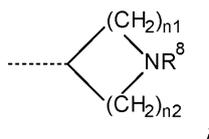
каждый из  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$  и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и гидроксила;

$Het^1$  представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N; или  $Het^1$  представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}алкила$ ,  $-(C=O)-OR^{5h}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}алкила$ ,  $-C_{1-4}алкил-S(=O)_2-C_{1-6}алкила$ , гидроксила,  $-O-C_{1-4}алкила$ , циано,  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$  и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими атомами галогена;

$Het^2$  представляет собой



$n_1$  равняется 1 или 2;

$n_2$  равняется 1 или 2;

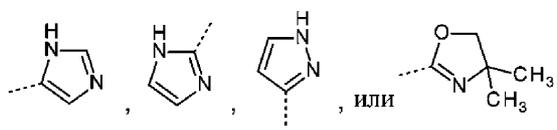
$R^8$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

$R^{5h}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

кольцо А представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой  $C_{1-4}$ алкил, одним заместителем, представляющим собой  $C_{1-4}$ алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидрокси, или одним заместителем, представляющим собой гидрокси;

$p$  равняется 1 или 2;

$R^7$  представляет собой



и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой  $CR^3$  или N;

L представляет собой  $-CH(C_{1-4}алкил)-CH_2-$ ,  $-CHR^{1a}-X-$  или  $-X-CHR^{1c}-$ ;

X представляет собой O, S или  $NR^{1b}$ ;

$R^{1a}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним -OH;

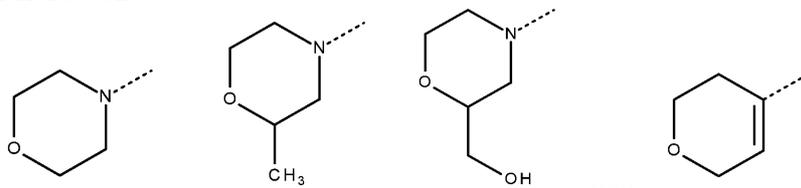
$R^{1c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1a}$  или  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_3-$ ;

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_2-$ ;

$R^2$  представляет собой



$R^3$  представляет собой  $R^7$ ,  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-(C=O)-NH-Het^2$ ,  $-(C=O)-NH-C_{1-4}алкил-Het^1$ ,  $-(C=O)-N(C_{1-4}алкил)-Het^2$ ,  $C_{1-4}алкил$ ,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)-C_{1-4}алкил$ , галоген, или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}алкил$ , замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора,  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,  $Het^1$  и  $-O-C_{1-4}алкил-OH$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$ ,  $-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{3-6}циклоалкила$ ,  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-O-C_{1-4}алкил-NH_2$ ,  $-O-C_{1-4}алкил-NH(C_{1-4}алкила)$ ,  $-(C=O)-O-C_{1-4}алкила$ ,  $-(C=O)-OH$ ,  $-NH(C_{1-4}алкила)$  и  $-N(C_{1-4}алкил)_2$ ;

$R^{5c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}алкил$ ;

каждый из  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}алкила$ ;

каждый из  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$ ,  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими атомами галогена, и

$C_{1-4}алкила$ , замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}алкила$  и  $-S(=O)_2-C_{1-4}алкила$ ;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано,  $C_{1-4}алкила$ , галогена,  $-(C=O)H$ ,  $-NR^{6e}R^{6f}$ ,  $-O-C_{1-4}алкила$  и  $C_{1-4}алкила$ , замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и  $-NR^{6g}R^{6h}$ ;

каждый из  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}алкила$  и  $C_{1-4}алкила$ ,

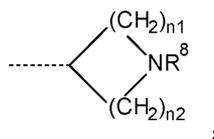
замещенного одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

Het<sup>1</sup> представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S(=O)<sub>p</sub> и N; или Het<sup>1</sup> представляет собой бициклический 9-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один N-атом;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкила, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила и -NH(C<sub>1-4</sub>алкила); или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A;

каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

Het<sup>2</sup> представляет собой



n1 равняется 1;

n2 равняется 1 или 2;

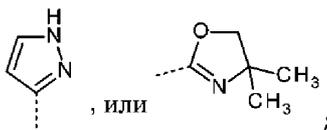
R<sup>8</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R<sup>5h</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

кольцо A представляет собой 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O и S(=O)<sub>p</sub>;

p равняется 2;

R<sup>7</sup> представляет собой



и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой CR<sup>3</sup> или N;

L представляет собой -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X представляет собой O, S или NR<sup>1b</sup>;

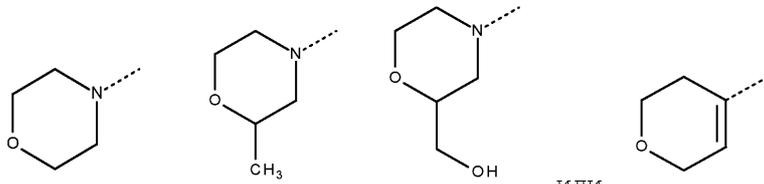
R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>1c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1a</sup> или R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

R<sup>2</sup> представляет собой



R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -(C=O)-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-NH-Het<sup>2</sup>, C<sub>1-4</sub>алкил, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-C<sub>1-4</sub>алкил, галоген, или R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup> и -O-C<sub>1-4</sub>алкил-OH;

каждый из R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила,

C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый из R<sup>5d</sup> и R<sup>5e</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила;

каждый из R<sup>5f</sup> и R<sup>5g</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила,

замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано,  $C_{1-4}$ алкила, галогена,  $-C(=O)H$ ,  $-NR^{6e}R^{6f}$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и  $-NR^{6g}R^{6h}$ ;

каждый из  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, представляющим собой  $-NH_2$ ;

каждый из  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

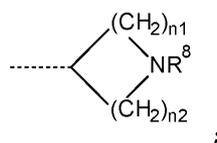
$Het^1$  представляет собой моноциклический 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероциклический, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O,  $S(=O)_p$  и N; или  $Het^1$  представляет собой бициклический 9-членный частично насыщенный гетероциклический, содержащий по меньшей мере один N-атом;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $-(C=O)-OR^{5h}$ , гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила и  $-NH(C_{1-4}$ алкила);

или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероциклического взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

$Het^2$  представляет собой



$n_1$  равняется 1;

$n_2$  равняется 1;

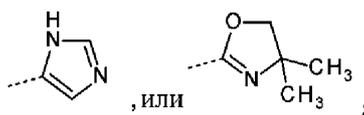
$R^8$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

$R^{5h}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

кольцо A представляет собой 4-членный насыщенный гетероциклический, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O и  $S(=O)_p$ ;

$p$  равняется 2;

$R^7$  представляет собой



и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где применяются одно или несколько из следующих ограничений:

(i) L представляет собой  $-CHR^{1a}-X-$  или  $-X-CHR^{1c}-$ ;

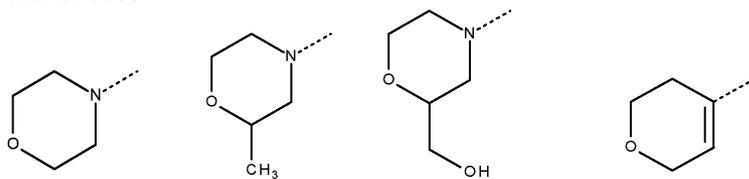
(ii)  $R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1a}$  или  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_3-$ ;

(iii)  $R^2$  представляет собой



(iv)  $R^3$  представляет собой  $R^7$ ,  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-(C=O)-NH-Het^2$ ,  $C_{1-4}$ алкил,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)-C_{1-4}$ алкил, галоген, или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,  $Het^1$  и  $-O-C_{1-4}$ алкил-OH;

(v) каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ ал-

кила,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{3,6}$ циклоалкила,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1,4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1,4}$ алкила,  $-O-C_{1,4}$ алкил- $NH_2$ ,  $-O-C_{1,4}$ алкил- $NH(C_{1,4}$ алкила),  $-NH(C_{1,4}$ алкила) и  $-N(C_{1,4}$ алкил) $_2$ ;

(vi) каждый из  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1,4}$ алкила,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1,4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксидла,  $-O-C_{1,4}$ алкила и  $-S(=O)_2-C_{1,4}$ алкила;

(vii) каждый из  $R^{6c}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1,4}$ алкила, замещенного одним заместителем, представляющим собой  $-NH_2$ ;

(viii) каждый из  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1,4}$ алкила и  $C_{1,4}$ алкила, замещенного одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

(ix) Het<sup>1</sup> представляет собой моноциклический 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S(=O)<sub>p</sub> и N; или Het<sup>1</sup> представляет собой бициклический 9-членный частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один N-атом;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1,4}$ алкила,  $-(C=O)-OR^{5h}$ , гидроксидла,  $-O-C_{1,4}$ алкила,  $C_{1,4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1,4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксидла и  $-NH(C_{1,4}$ алкила); или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла, взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A;

(x) каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1,4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

(xi) n1 равняется 1;

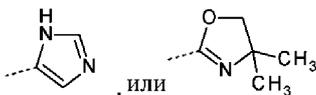
n2 равняется 1;

(xii)  $R^8$  представляет собой  $C_{1,4}$ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(xiii) кольцо A представляет собой 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O и S(=O)<sub>p</sub>;

(xiv) p равняется 2;

(xv)  $R^7$  представляет собой



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой  $CR^3$  или N;

L представляет собой  $-CH(C_{1,4}$ алкил)- $CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(C_{1,4}$ алкил)-,  $-CH(C_{1,4}$ алкил)- $CH(C_{1,4}$ алкил)-,  $-CHR^{1a}-X-$  или  $-X-CHR^{1c}-$ ;

X представляет собой O, S или  $NR^{1b}$ ;

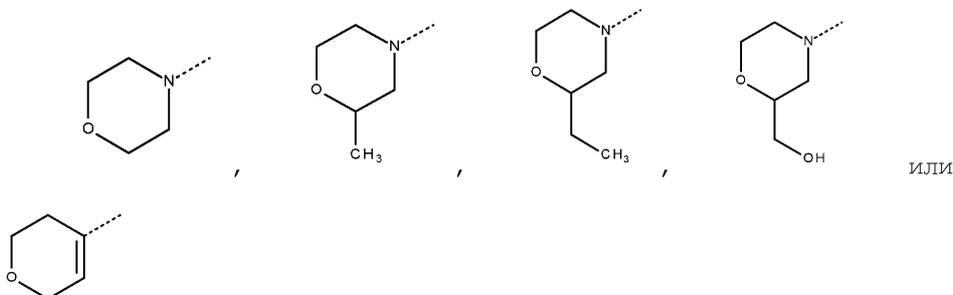
$R^{1a}$  представляет собой  $C_{1,4}$ алкил;

$R^{1c}$  представляет собой водород или  $C_{1,4}$ алкил;

$R^{1b}$  представляет собой водород,  $C_{1,4}$ алкил,  $-CH_2-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$  или  $C_{1,4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксидла,  $-O-C_{1,4}$ алкила и  $-NR^{6c}R^{6d}$ ,

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1a}$  или  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_3-$ ;

$R^2$  представляет собой

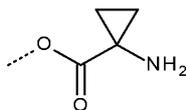


каждый из  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1,4}$ алкила;

каждый из  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1,4}$ алкила и  $C_{1,4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксидла,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1,4}$ алкила) и  $-N(C_{1,4}$ алкил) $_2$ ;

$R^3$  представляет собой  $R^7$ ,  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-C_{1,4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-C(=O)-Het^1$ ,  $-C(=O)-NH-Het^2$ ,  $C_{1,4}$ алкил,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)-C_{1,4}$ алкил,

$-C(OH)(C_{1-4}\text{алкил})_2$ , галоген, или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора,  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,  $Het^1$ ,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкил- $Ar$ ,



$-O-C_{1-4}$ алкил- $OH$  и  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH_2$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH_2$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH(C_{1-4}$ алкила),  $-O-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ;

$R^{5c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$ алкила;

каждый из  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано,  $C_{1-4}$ алкила, галогена,  $-C(=O)H$ ,  $-NR^{6e}R^{6f}$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и  $-NR^{6g}R^{6h}$ ;

каждый из  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

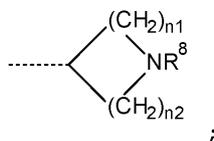
каждый из  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

$Het^1$  представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из  $O$ ,  $S$ ,  $S(=O)_p$  и  $N$ ;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)-OR^{5h}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца  $A$ ;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

$Het^2$  представляет собой



$n_1$  равняется 1 или 2;

$n_2$  равняется 1 или 2;

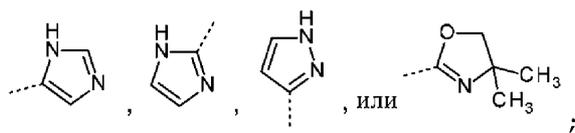
$R^8$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

кольцо  $A$  представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из  $O$ ,  $S$ ,  $S(=O)_p$  и  $N$ ; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой  $C_{1-4}$ алкил, одним заместителем, представляющим собой  $C_{1-4}$ алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксил, или одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

$p$  равняется 1 или 2;

$Ar$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксильной группой;

$R^7$  представляет собой



и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой  $CR^3$ ;

L представляет собой  $-CHR^{1a}-X-$  или  $-X-CHR^{1c}-$ ;

X представляет собой O, S или  $NR^{1b}$ ;

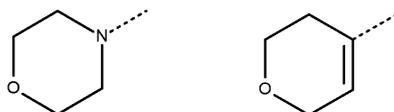
$R^{1a}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил; в частности  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_3-$ ;

$R^2$  представляет собой



$R^3$  представляет собой  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-(C=O)-NH-Het^2$ , или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{3,6}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH_2$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH(C_{1-4}$ алкила),  $-O-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ;

$R^{5c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано,  $C_{1-4}$ алкила, галогена,  $-(C=O)H$ ,  $-NR^{6e}R^{6f}$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и  $-NR^{6g}R^{6h}$ ;

каждый из  $R^{6e}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

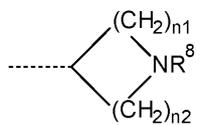
каждый из  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

$Het^1$  представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $-(C=O)-OR^{5h}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

$Het^2$  представляет собой



$n_1$  равняется 1 или 2;

$n_2$  равняется 1 или 2;

$R^8$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или несколькими ато-

мами галогена;

$R^{5h}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

кольцо А представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой  $C_{1-4}$ алкил, одним заместителем, представляющим собой  $C_{1-4}$ алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксил, или одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

p равняется 1 или 2;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой  $CR^3$ ;

L представляет собой  $-CHR^{1a}-X-$  или  $-X-CHR^{1c}-$ ;

X представляет собой  $NR^{1b}$ ;

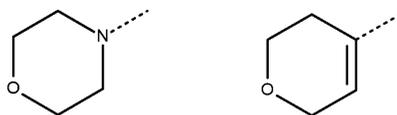
$R^{1a}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил; в частности  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1b}$  представляет собой водород;

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_3-$ ;

$R^2$  представляет собой



$R^3$  представляет собой  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ , или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой  $-NR^{5f}R^{5g}$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ;

каждый из  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано,  $C_{1-4}$ алкила и галогена;

$Het^1$  представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой  $CR^3$ ;

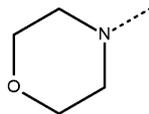
L представляет собой  $-CHR^{1a}-X-$ ;

X представляет собой O, S или  $NR^{1b}$ ;

$R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой



$R^3$  представляет собой  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-(C=O)-NH-Het^2$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH_2$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH(C_{1-4}$ алкила),  $-O-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ;

$R^{5c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано,  $C_{1-4}$ алкила, галогена,  $-C(=O)H$ ,  $-NR^{6c}R^{6f}$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и  $-NR^{6g}R^{6h}$ ;

каждый из  $R^{6c}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

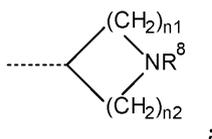
каждый из  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

$Net^1$  представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $-(C=O)-OR^{5h}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

$Net^2$  представляет собой



$n1$  равняется 1 или 2;

$n2$  равняется 1 или 2;

$R^8$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

$R^{5h}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

кольцо A представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой  $C_{1-4}$ алкил, одним заместителем, представляющим собой  $C_{1-4}$ алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксид, или одним заместителем, представляющим собой гидроксид;

$p$  равняется 1 или 2;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой  $CR^3$ ;

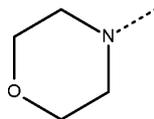
L представляет собой  $-CHR^{1a}-X-$ ;

X представляет собой O, S или  $NR^{1b}$ ;

$R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^2$  представляет собой



$R^3$  представляет собой  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH_2$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH(C_{1-4}$ алкила),  $-O-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ;

каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  и  $R^{4c}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано,  $C_{1-4}$ алкила,

галогена и -O-C<sub>1-4</sub>алкила;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, где

Y представляет собой CR<sup>3</sup>;

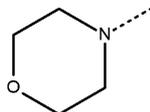
L представляет собой -CHR<sup>1a</sup>-X-;

X представляет собой NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил; в частности водород;

R<sup>2</sup> представляет собой



R<sup>3</sup> представляет собой -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>;

каждый из R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила и -O-C<sub>1-4</sub>алкила;

каждый из R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и R<sup>4c</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R<sup>1b</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила и -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>,

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1a</sup> или R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

Net<sup>1</sup> представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>, C<sub>1-4</sub>алкила, -(C=O)-OR<sup>5h</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним -ОН.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>1c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила и -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

R<sup>1b</sup> всегда взят вместе с R<sup>1a</sup> или R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

Y представляет собой CR<sup>3</sup>;

L представляет собой -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X представляет собой NR<sup>1b</sup>;

$R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{1c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{1b}$  представляет собой водород;  
или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_3-$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

Y представляет собой  $CR^3$ ;  
L представляет собой  $-CHR^{1a}-X-$  или  $-X-CHR^{1c}-$ ;  
X представляет собой  $NR^{1b}$ ;  
 $R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{1c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;  
 $R^{1b}$  представляет собой водород.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой  $CR^3$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой  $CR^3$ ;  $R^3$  представляет собой  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Y представляет собой N.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где L представляет собой  $-CHR^{1a}-X-$  или  $-X-CHR^{1c}-$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где X представляет собой  $NR^{1b}$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где  $R^{5c}$  представляет собой водород.

В одном варианте осуществления изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где  $R^{1b}$  не взят вместе с  $R^{1a}$  или  $R^{1c}$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

Het<sup>1</sup> представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N; при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $-(C=O)-OR^{5h}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Het<sup>1</sup> представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S,  $S(=O)_p$  и N; при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $-(C=O)-OR^{5h}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил- $S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила, гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A.

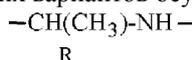
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы

(I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где

Het<sup>1</sup> представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; где два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где L представляет собой -CH(CH<sub>3</sub>)-NH-

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где L представляет собой



(R-стереохимия).

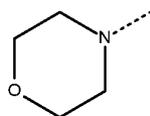
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Het<sup>1</sup>, определенный в любом из других вариантов осуществления, присоединяется к остальной части молекулы посредством N-атома.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Het<sup>1</sup> представляет собой пиперазин-1-ил, необязательно замещенный, как определяется в любом из других вариантов осуществления.

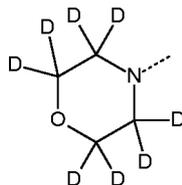
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Het<sup>1</sup> представляет собой пиперазин-1-ил, замещенный двумя заместителями, представляющими собой C<sub>1-4</sub>алкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где Het<sup>1</sup> представляет собой пиперазин-1-ил, замещенный одним заместителем, представляющим собой C<sub>1-4</sub>алкил, в положении 3 и одним заместителем, представляющим собой C<sub>1-4</sub>алкил, в положении 5.

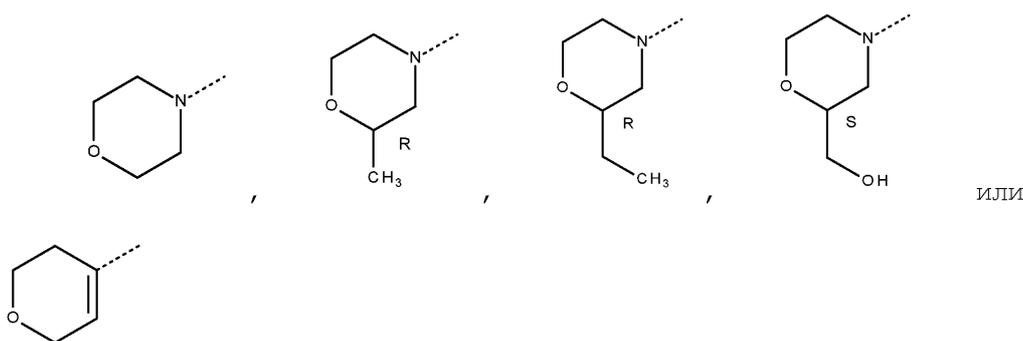
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где R<sup>2</sup> представляет собой



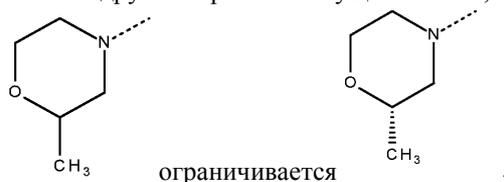
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где R<sup>2</sup> представляет собой



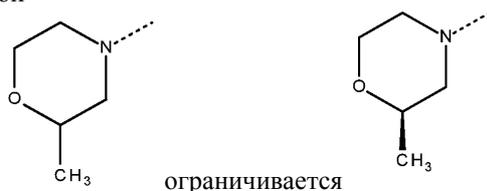
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где R<sup>2</sup> представляет собой



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где  $R^2$ , представляющий собой



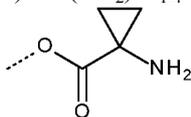
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где  $R^2$ , представляющий собой



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где  $R^2$  представляет собой



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где  $R^3$  представляет собой  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-(C=O)-NH-Het^2$ ,  $C_{1-4}$ алкил,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)-C_{1-4}$ алкил,  $-C(OH)(C_{1-4}алкил)_2$ , галоген, или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора,  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,  $Het^1$ ,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}алкил-Ag$ ,



$O-C_{1-4}$ алкил-OH и  $-O-C_{1-4}$ алкил-NH<sub>2</sub>.

В одном варианте осуществления изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам или любой их подгруппе, которая упомянута в любом из других вариантов осуществления, где  $R^3$  является отличным от  $R^7$ .

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 12, 14, 39, 117, 158, 184 и 276, их таутомеров и стереоизомерных форм и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений 12, 14, 39, 117, 158, 184, 328, 211 и 276, их таутомеров и стереоизомерных форм и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соеди-

нения 117, его таутомеров и стереоизомерных форм и его N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 117.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения 184, его таутомеров и стереоизомерных форм и его N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 184.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения 276, его таутомеров и стереоизомерных форм и его N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 276.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения 158, его таутомеров и стереоизомерных форм и его N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 158.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения 14, его таутомеров и стереоизомерных форм и его N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 14.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения 12, его таутомеров и стереоизомерных форм и его N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 12.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения 39, его таутомеров и стереоизомерных форм и его N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 39.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения 328, его таутомеров и стереоизомерных форм и его N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 328.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединения 211, его таутомеров и стереоизомерных форм и его N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 211.

Предполагается, что все возможные комбинации вышеуказанных вариантов осуществления попадают в объем настоящего изобретения.

Способы получения соединений формулы (I).

В этом разделе, как и во всех других разделах, если в контексте не указано иное, ссылки на формулу (I) также включают все другие подгруппы и их примеры, как определено в данном документе.

Общие способы получения некоторых типичных примеров соединений формулы (I) описаны в данном документе и в конкретных примерах и, как правило, их получают из исходных материалов, являющихся либо коммерчески доступными, либо получаемых с помощью стандартных способов синтеза, широко применяемых специалистами в данной области. Предполагается, что следующие схемы только представляют примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают настоящее изобретение. Например, специалисту в данной области будет понятно, что некоторые из общих схем, где Y представляет собой Y<sup>1</sup>, в зависимости от условий реакции также могут применяться для случаев, когда Y представляет собой -(C=O)-O-H или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный OH.

В качестве альтернативы, соединения по настоящему изобретению можно также получать с помощью протоколов реакций, аналогичных описанным на общих схемах ниже, в сочетании со стандартными способами синтеза, широко применяемыми специалистами в области органической химии.

Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, хотя это не всегда явно показано, может потребоваться защита реакционноспособных функциональных групп (например гидрокси-, amino- или карбоксигрупп), которые необходимы в конечном продукте, для того, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой. Защитные группы могут быть удалены на подходящей последующей стадии с применением способов, известных из уровня техники. Это проиллюстрировано в конкретных примерах. Например, специалисту будет понятно, что, например, для получения соединения 17 согласно схеме 1 требуется отщепление трет-бутоксикарбонила (Boc) в кислой среде, такой как, например, 4n. хлористоводородная кислота в ацетонитриле при 0°C или при комнатной температуре. Например, соединения 244 получают после отщепления трет-бутилдиметилсилила в присутствии фторида тетрабутиламмония (1M в тетрагидрофуране) в тетрагидрофуране при комнатной температуре. Например,

соединение 79 получают согласно схеме 3 из соединения 78 путем катализируемой палладием реакции аминирования с применением N-Вос-1,2-диаминоэтана с последующим отщеплением трет-бутоксикарбонила (Вос) с помощью трифторуксусной кислоты в качестве источника кислоты.

Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, возможно, будет целесообразно или необходимо проводить реакцию в инертной атмосфере, такой как, например, атмосфера газообразного N<sub>2</sub>.

Специалисту в данной области будет очевидно, что, возможно, будет необходимо охлаждать реакционную смесь перед обработкой реакции (имеется в виду ряд манипуляций, необходимых для выделения и очистки продукта(-ов), полученного при химической реакции, таких как, например, гашение, колонная хроматография, экстракция).

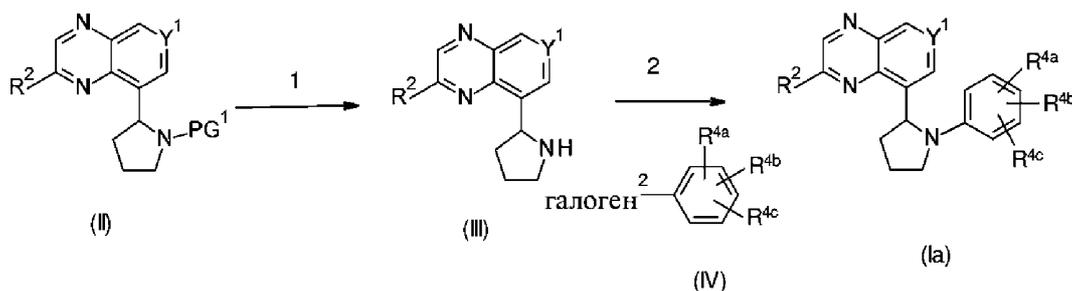
Специалисту в данной области будет понятно, что нагревание реакционной смеси при перемешивании может увеличить выход реакции. В некоторых реакциях можно применять нагревание с помощью микроволн вместо традиционного нагревания для сокращения общего времени реакции.

Специалисту в данной области будет понятно, что другая последовательность химических реакций, показанная на схемах ниже, может также обеспечивать в результате необходимое соединение формулы (I).

Специалисту в данной области будет понятно, что промежуточные соединения и конечные соединения, показанные на схемах ниже, могут быть дополнительно функционализированы в соответствии со способами, хорошо известными специалисту в данной области.

В целом, соединения формулы (I), где L определен, как показано на схеме 1, и Y представляет собой Y<sup>1</sup>, представляющий собой N или CR<sup>3</sup>, где R<sup>3</sup> определен как -C<sub>1-4</sub>алкил, -(C=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> или галоген, при этом указанные соединения представлены формулой (Ia), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 1, где PG<sup>1</sup> представляет собой защитную группу, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил (Вос), и галоген<sup>2</sup> определен как Cl, Br или I. Все остальные переменные на схеме 1 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 1



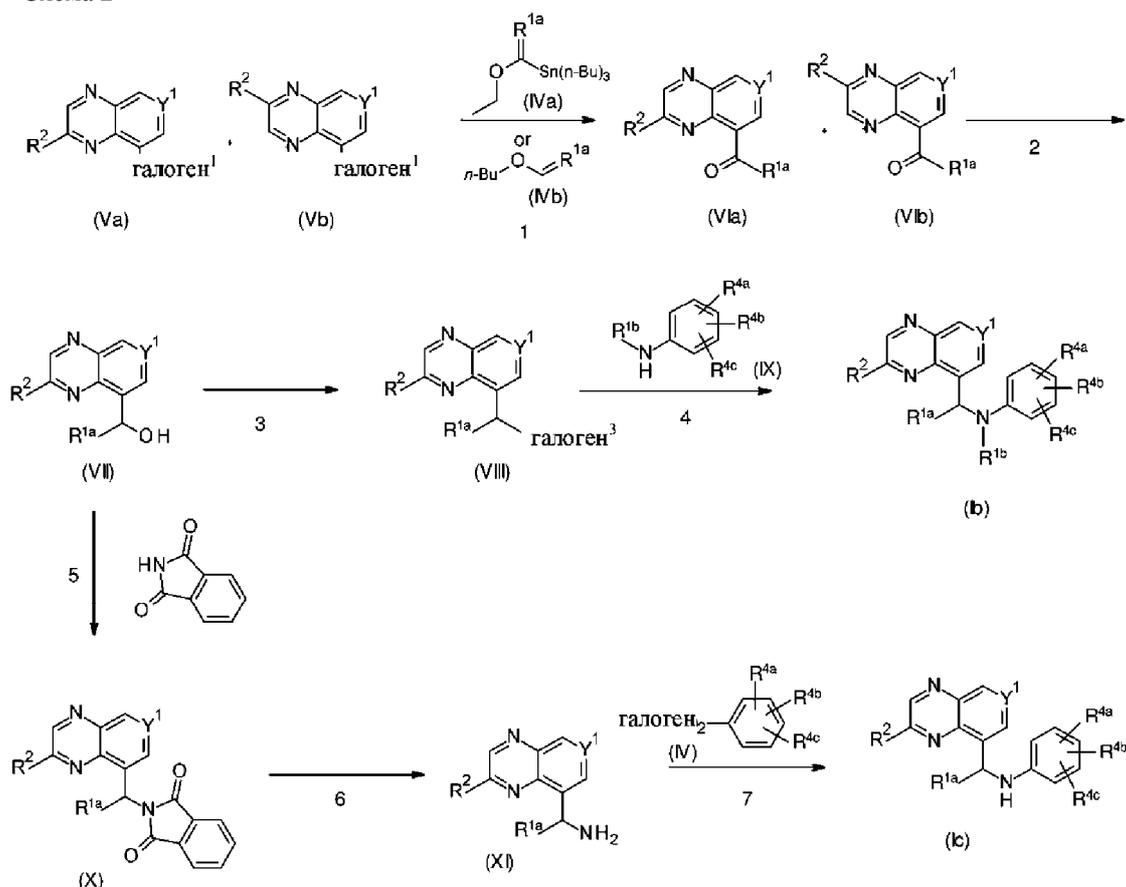
На схеме 1 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии приемлемой кислоты, такой как, например, хлороводородная кислота (HCl) или трифторуксусная кислота (TFA), подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан (DCM), при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

2) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладия ацетат (Pd(OAc)<sub>2</sub>) или трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>), подходящего лиганда, такого как, например, Xanthphos или 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил, подходящего основания, такого как, например, цезия карбонат или натрия трет-бутоксид, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как 100°C, в закрытом сосуде.

В целом, соединения формулы (I), где L определен, как показано на схеме 2, и Y представляет собой Y<sup>1</sup>, представляющий собой N или CR<sup>3</sup>, где R<sup>3</sup> определен как -C<sub>1-4</sub>алкил, -(C=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> или галоген, и R<sup>1a</sup> определен как C<sub>1-4</sub>алкил, при этом указанные соединения представлены формулами (Ib) и (Ic), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 2, где галоген<sup>1</sup> определен как Cl, Br и I, и галоген<sup>3</sup> определен как Cl или Br. "n-Bu" означает n-бутил. Все другие переменные на схеме 2 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 2



На схеме 2 применяли следующие условия реакции:

1) в случае реагента (IVa) - в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ди-хлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) ( $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ ), подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как  $100^\circ\text{C}$ , в закрытом или открытом сосуде; затем в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, водный раствор  $\text{HCl}$ , при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

в случае реагента (IVb) - в присутствии подходящего катализатора, такого как, например,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , подходящего лиганда, такого как, например, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (DPPP), подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, подходящего растворителя, такого как, например, диметилсульфоксид, при подходящей температуре, такой как  $100^\circ\text{C}$ ; затем в присутствии подходящей кислоты, такой как, например,  $\text{HCl}$ , при подходящей температуре, такой как  $0^\circ\text{C}$ ;

2) в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, натрия боргидрид, подходящего растворителя, такого как, например, смесь метанола и дихлорметана, при подходящей температуре, такой как комнатная температура, в присутствии или при отсутствии подходящей добавки, такой как, например, церий(III) хлорид;

3) в присутствии подходящего галогенирующего реагента, такого как, например, фосфора трибромид или тионилхлорид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например,  $10^\circ\text{C}$  или комнатная температура;

4) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например,  $N,N$ -диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например,  $50$  или  $60^\circ\text{C}$ , в закрытом сосуде;

5) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

6) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, гидразина моногидрат, подходящего растворителя, такого как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как, например,  $80^\circ\text{C}$ ;

7) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (предкатализатор Brettphos первого поколения), подходящего основания, такого как, например, цезия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, 2-метил-2-бутанол, при подходящей температуре, такой как  $100^\circ\text{C}$ , в закрытом сосуде.

В целом, соединения формулы (I), где

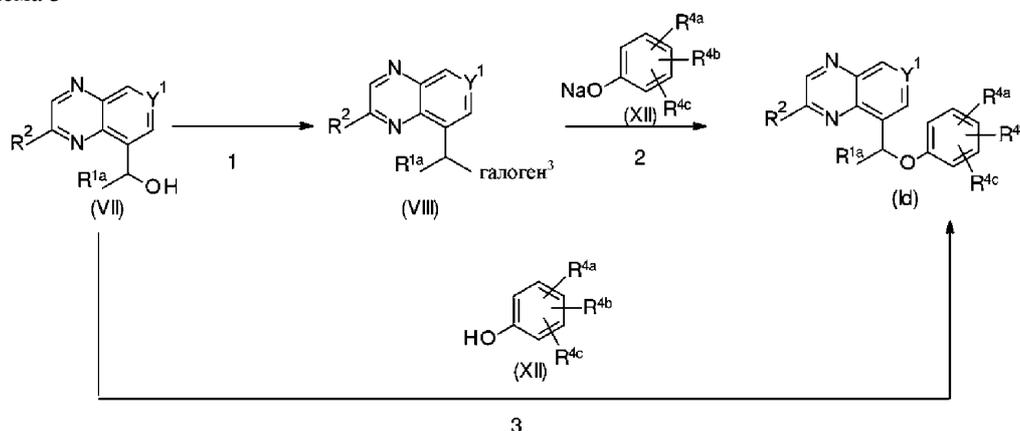
L определен, как показано на схеме 3;

Y представляет собой  $Y^1$ , представляющий собой N или  $CR^3$ , где  $R^3$  определен как  $-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-O-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-C(=O)-Het^1$  или галоген;

$R^{1a}$  определен как  $C_{1-4}$ алкил или водород для стадий 1 и 2, а также определен согласно объему настоящего изобретения для стадии 3);

при этом указанные соединения представлены формулой (Id), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 3, где галоген<sup>1</sup> определен как Cl, Br или I, и галоген<sup>3</sup> определен как Cl или Br. Все остальные переменные на схеме 3 определены в соответствии с объемом изобретения.

Схема 3



3

На схеме 3 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего галогенирующего реагента, такого как, например, фосфора трибромид или тионилхлорид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например,  $10^\circ\text{C}$  или комнатная температура;

2) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например,  $50$  или  $60^\circ\text{C}$ , в закрытом сосуде;

3) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

в качестве альтернативы, в присутствии подходящего реагента, такого как, например, цианоэтилен-трибутилфосфоран, растворителя, такого как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например,  $60^\circ\text{C}$ , в закрытом сосуде.

В целом, соединения формулы (I), где

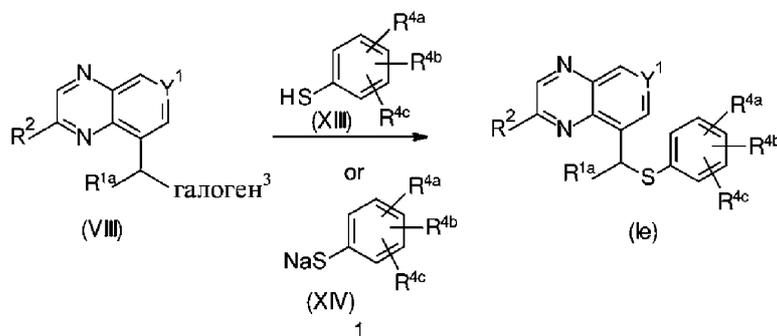
L определен, как показано на схеме 4;

Y представляет собой  $Y^1$ , представляющий собой N или  $CR^3$ , где  $R^3$  определен как  $-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-O-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-C(=O)-Het^1$  или галоген;

$R^{1a}$  определен как  $C_{1-4}$ алкил или водород;

при этом указанные соединения представлены формулой (Ie), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 4, где галоген<sup>3</sup> определен как Cl или Br. Все остальные переменные на схеме 4 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 4



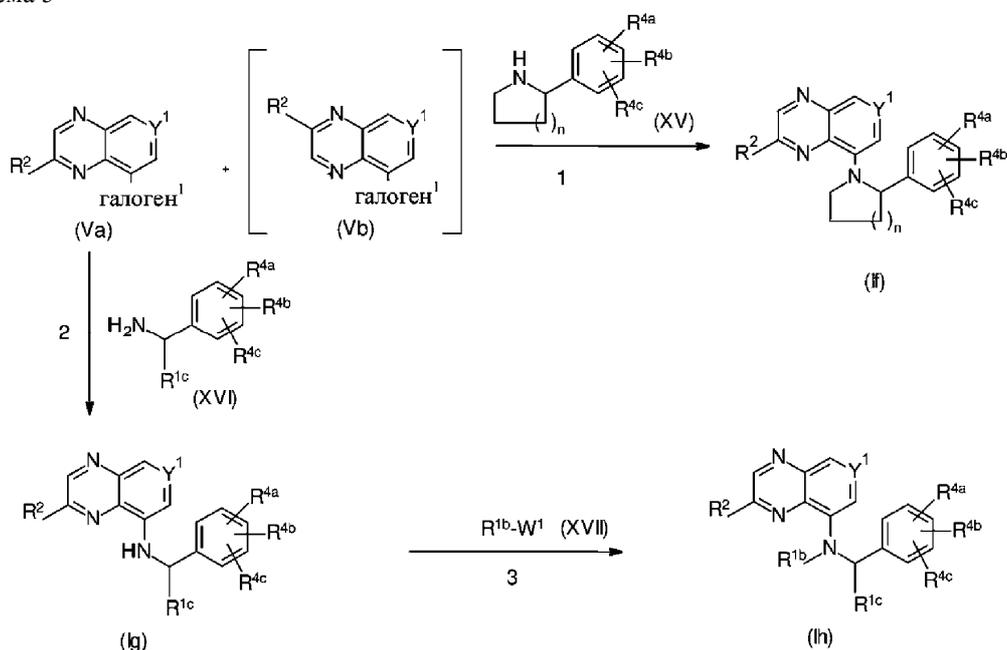
На схеме 4 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например,  $50$  или  $60^\circ\text{C}$ , в закрытом сосуде.

В целом, соединения формулы (I), где L определен, как показано на схеме 5, и Y представляет собой  $Y^1$ , представляющий собой N или  $CR^3$ , где  $R^3$  определен как  $-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-O-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-C(=O)-Het^1$  или галоген, при этом указанные соединения представлены формулой (If), могут

быть получены согласно следующей реакционной схеме 5, где галоген<sup>1</sup> определен как Cl, Br или I, W<sup>1</sup> представляет собой уходящую группу, такую как, например, Cl, Br или I, и n равняется 0, 1 или 2. Более того, R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> являются отличными от водорода для целей схемы 5. Все другие переменные на схеме 5 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 5



На схеме 5 применяли следующие условия реакции:

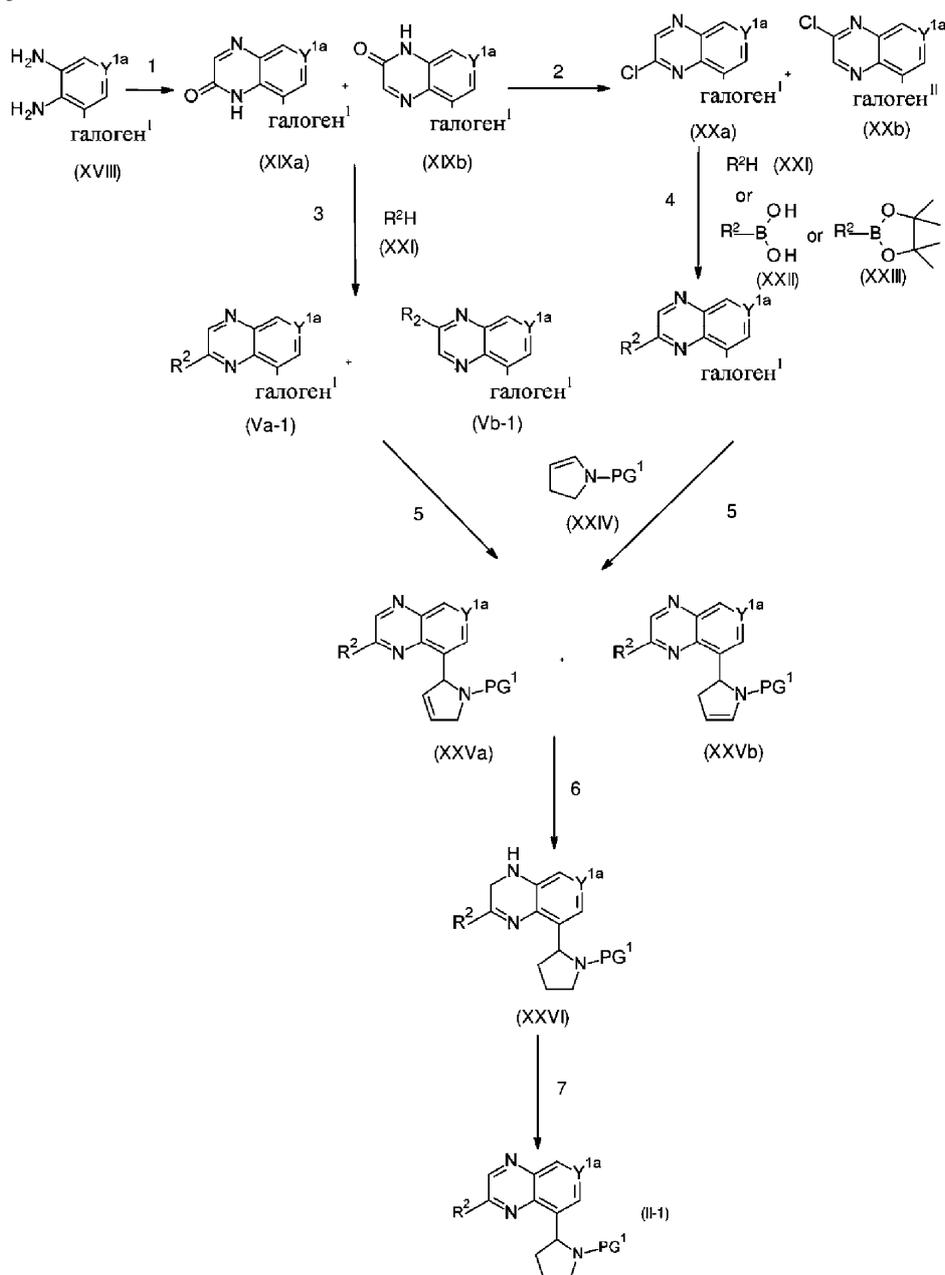
1) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (предкатализатор Brettphos первого поколения), с подходящим лигандом, таким как, например, 2-дициклогексилфосфино-2,6'-диизопропоксид-1,1'-бифенил, или без него, подходящего основания, такого как, например, цезия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, трет-амиловый спирт (2-метил-2-бутанол) или толуол, при подходящей температуре, такой как 100°C, в закрытом сосуде;

2) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (предкатализатор Brettphos первого поколения) или палладия ацетат, с подходящим лигандом, таким как, например, 2-дициклогексилфосфино-2,6'-диизопропоксид-1,1'-бифенил или 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, или без него, подходящего основания, такого как, например, цезия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, трет-амиловый спирт, толуол или диоксан, при подходящей температуре, которая находится в диапазоне от 80 до 100°C, в закрытом сосуде;

3) в присутствии подходящего депротонирующего средства, такого как, например, натрия гидрид, подходящего растворителя, такого как, например, диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

Подгруппа промежуточных соединений формулы (II), используемых в вышеприведенной схеме 1, называемых в настоящем документе промежуточными соединениями формулы (II-1), где L ограничивается согласно схеме 6, и Y представляет собой Y<sup>1a</sup>, представляющий собой N, -C-C<sub>1-4</sub>алкил, -C-(C=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил и C<sub>1-4</sub>алкил, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 6, где PG<sup>1</sup> представляет собой защитную группу, такую как, например, Boc, и галоген<sup>2</sup> определен как Cl, Br или I. Все остальные переменные на схеме 6 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 6



На схеме 6 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, 2,2-дигидроксиуксусная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, смесь воды и метанола, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

в качестве альтернативы, в присутствии подходящего реагента, такого как, например, раствор этилглиоксала в толуоле, подходящего растворителя, такого как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как температура возврата флегмы растворителя;

2) в присутствии подходящего хлорирующего реагента, такого как, например, фосфорилтрихлорид ( $POCl_3$ ), при подходящей температуре, такой как  $80^\circ C$ ;

3) в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, фосфорил-бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

4) в случае промежуточного соединения формулы (XXI) - в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как температура возврата флегмы растворителя;

в случае промежуточного соединения формулы (XXII) или в случае промежуточного соединения формулы (XXIII) - в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, подходящего основания, такого

как, например, калия фосфат, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, в закрытом сосуде;

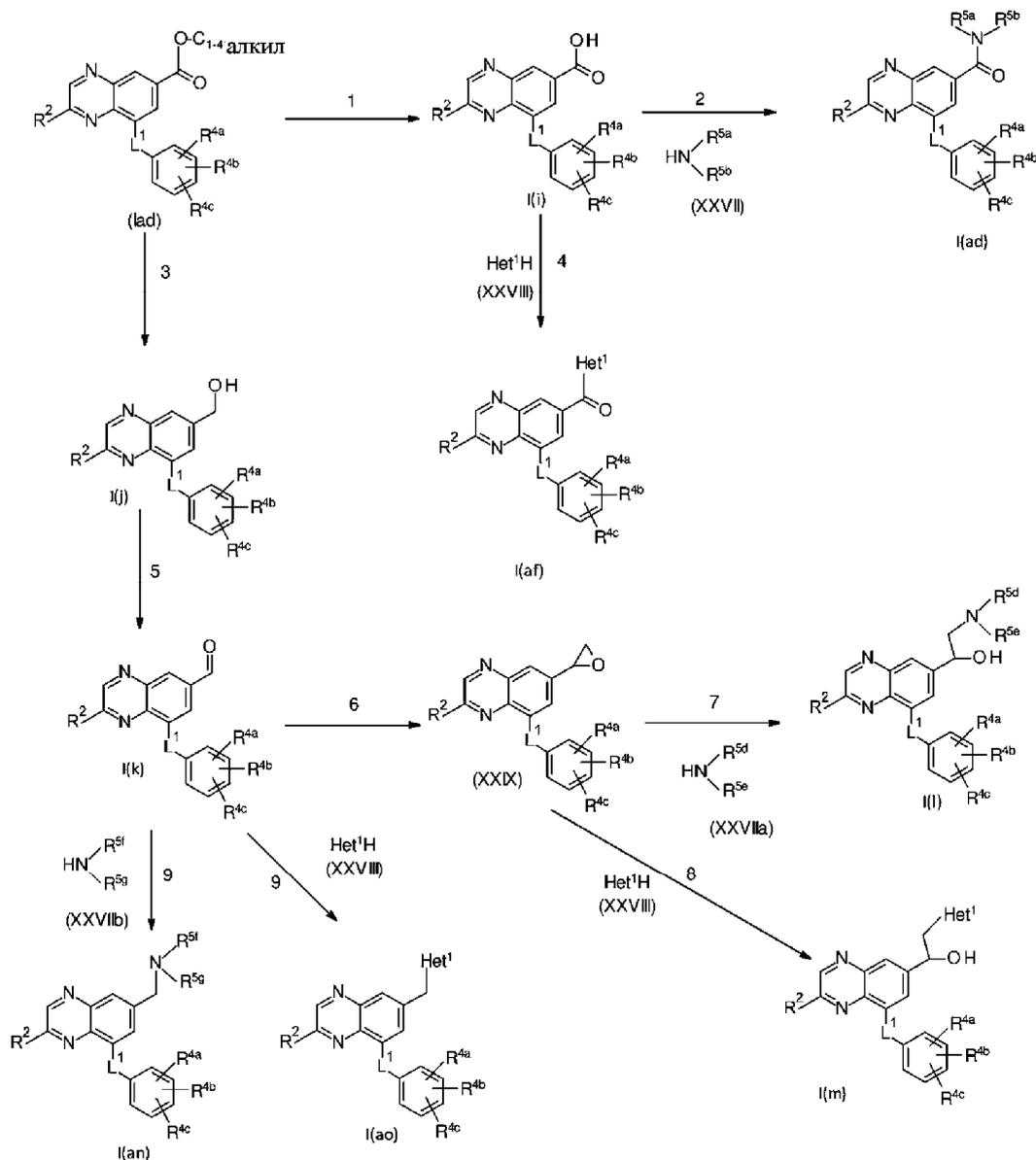
5) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Pd(OAc)<sub>2</sub>, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, подходящего основания, такого как, например, калия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид или 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в закрытом сосуде;

6) в присутствии водорода, подходящего катализатора, такого как, например, платины(IV) оксид, подходящего растворителя, такого как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

7) в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, марганца оксид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где L представляет собой L<sup>1</sup>, представляющий собой -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-; и Y представляет собой Y<sup>a</sup>, представляющий собой CR<sup>3</sup>, где R<sup>3</sup> определен как -COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -(C=O)H, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-Het<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup> или -CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, при этом указанные соединения представлены соответственно соединениями формулы (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (Iad), I(ae), I(an) и I(ao), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 7.

Все другие переменные на схеме 7 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.  
Схема 7



На схеме 7 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего основания, такого как, например, лития гидроксид моногидрат или

натрия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, смесь воды и тетрагидрофурана или смесь воды, метанола и тетрагидрофурана, при подходящей температуре, такой как, например, 50°C или комнатная температура;

2) в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, N,N,N',N'-тетраметил-О-(1Н-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат, О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (НВТУ), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения гексафторфосфат (СОМУ), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (НАТУ) или 1,1'-карбонилдимидазол, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, триэтиламин или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид или метилтетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

3) в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, диизобутилламина гидрид, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, -70°C;

4) в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, НВТУ, СОМУ, НАТУ или 1,1'-карбонилдимидазол, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, триэтиламин или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид или метилтетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

5) в присутствии подходящего окислителя, такого как, например, марганца диоксид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

6) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, триметилсульфония йодид, подходящего депротонирующего реагента, такого как, например, натрия гидрид, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 70°C;

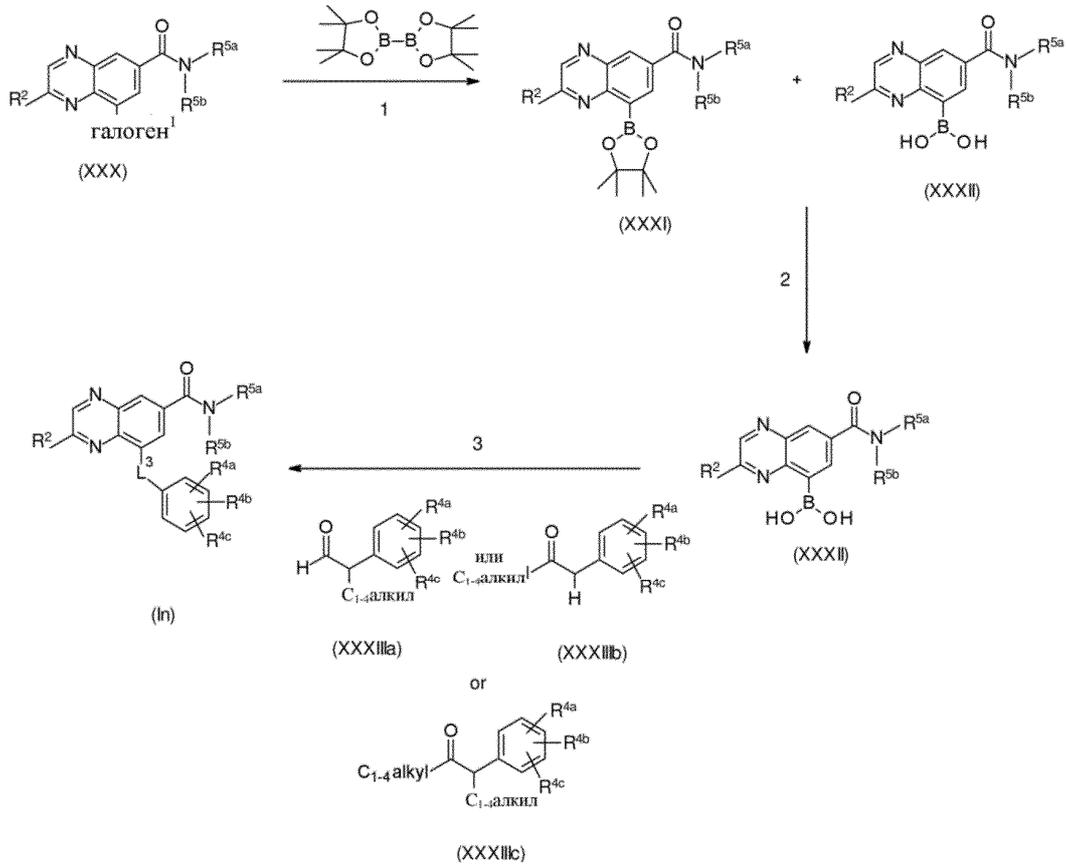
7) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в закрытом сосуде;

8) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C, в закрытом сосуде;

9) в присутствии подходящего восстанавливающего средства, такого как, например, натрия борогидрид, далее подходящего основания, такого как, например, натрия ацетат, в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где L представляет собой L<sup>3</sup>, определенный как -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)- или -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, и Y определен как CR<sup>3</sup>, и R<sup>3</sup> определен как -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, при этом указанные соединения представлены формулой (In), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 8, где галоген<sup>1</sup> определен как Cl, Br или I. Все остальные переменные на схеме 8 определены, как указано выше, или в соответствии с объемом изобретения.

Схема 8



На схеме 8 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, бис(пинаколато)дибор, подходящего катализатора, такого как, например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), подходящего основания, такого как, например, калия ацетат, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, 100°C;

2) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, натрия перйодат, подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, смесь воды и тетрагидрофурана, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

3) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, N-тозилгидразин, подходящего основания, такого как, например, калия карбонат, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, находящаяся в диапазоне от 80 до 110°C.

В целом, соединения формулы (I), где L представляет собой L<sup>2</sup>, представляющий собой -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-; и где Y представляет собой Y<sup>2</sup>, представляющий собой CR<sup>3</sup>, и R<sup>3</sup> определен как -CH(OH)C<sub>1-4</sub>алкил или -C(OH)(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, при этом указанные соединения представлены соответственно формулами (Io) и (Ip), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 9.

Для целей схемы 9 галоген<sup>4</sup> определен как Cl или Br;

X представляет собой O, S или NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

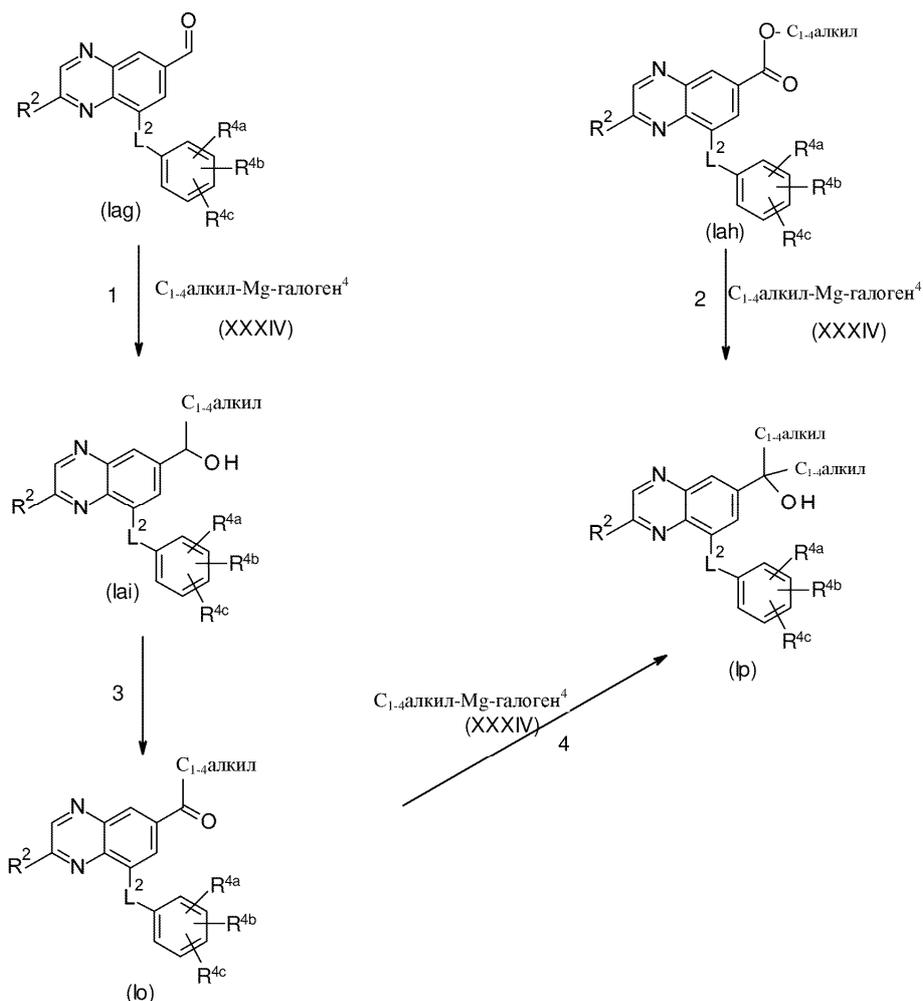
R<sup>1b</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1a</sup> или R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

Все другие переменные на схеме 9 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

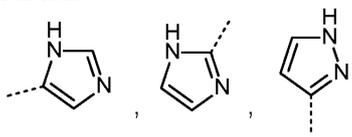
Схема 9



На схеме 9 применяли следующие условия реакции:

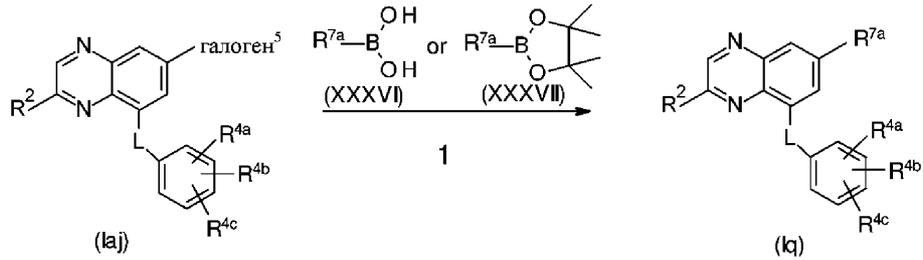
- 1) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C;
- 2) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C;
- 3) в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, марганца диоксид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;
- 4) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C.

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой  $Y^3$ , представляющий собой  $CR^3$ , и  $R^3$  ограничивается  $R^{7a}$ , который определен как



при этом указанные соединения представлены формулой (Iq), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 10, где галоген<sup>5</sup> определен как Cl, Br или I. Все остальные переменные на схеме 10 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 10

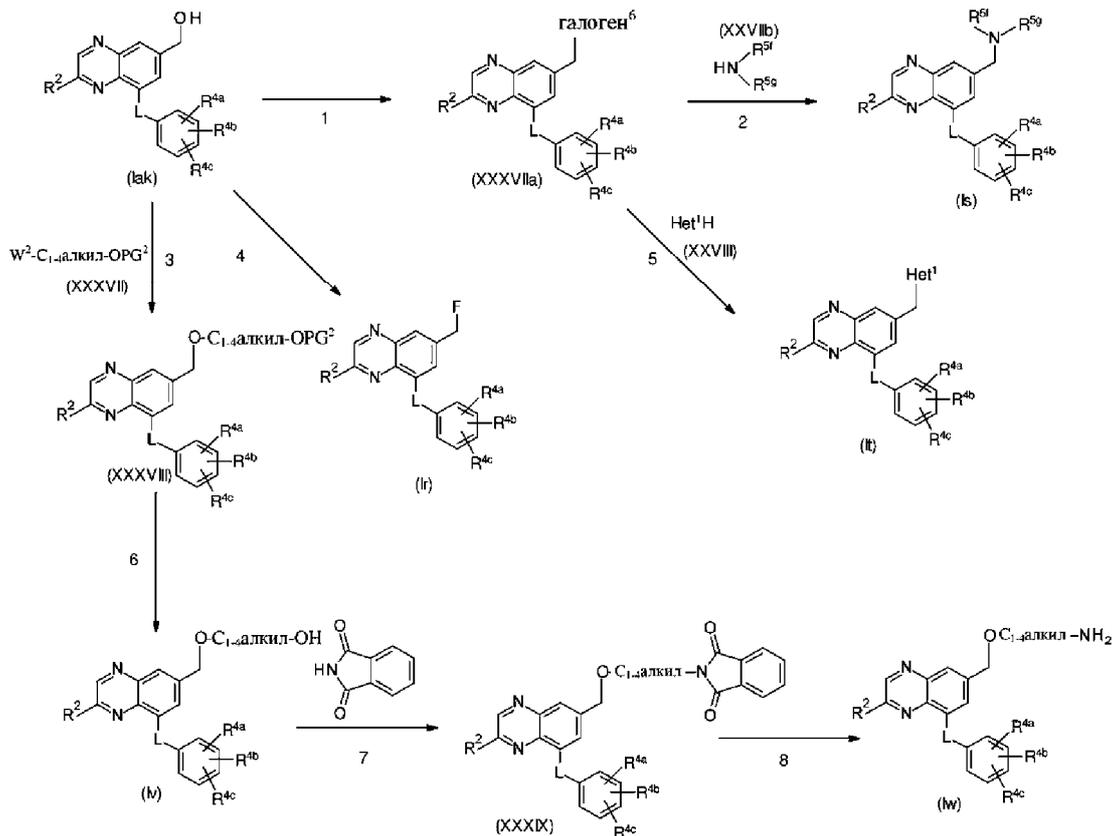


На схеме 10 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 95°C, и далее с последующим отщеплением защитных групп с применением известных в уровне техники способов.

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой Y<sup>4</sup>, представляющий собой CR<sup>3</sup>, и R<sup>3</sup> определен как CH<sub>2</sub>, замещенным замещенным одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>, при этом указанные соединения представлены соответственно формулами (Ir), (Is), (It), (Iu), (Iv) и (Iw), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 11, где галоген<sup>6</sup> определен как Cl или Br, W<sup>2</sup> определен как уходящая группа, такая как, например, Cl или Br, и PG<sup>2</sup> - как защитная группа, такая как, например, трет-бутилдиметилсилил (TBDMS). Все другие переменные на схеме 11 определены в соответствии с объемом изобретения.

Схема 11



На схеме 11 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего галогенирующего реагента, такого как, например, тионилхлорид, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

2) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

3) в присутствии подходящего депротонирующего реагента, такого как, например, натрия гидрид, подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

4) в присутствии подходящего фторирующего реагента, такого как, например, диэтиламиносеры трифторид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температу-

ре, такой как, например, комнатная температура;

5) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C;

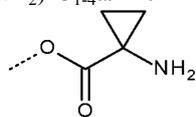
6) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

7) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

8) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, гидразина моногидрат, подходящего растворителя, такого как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как, например, 80°C.

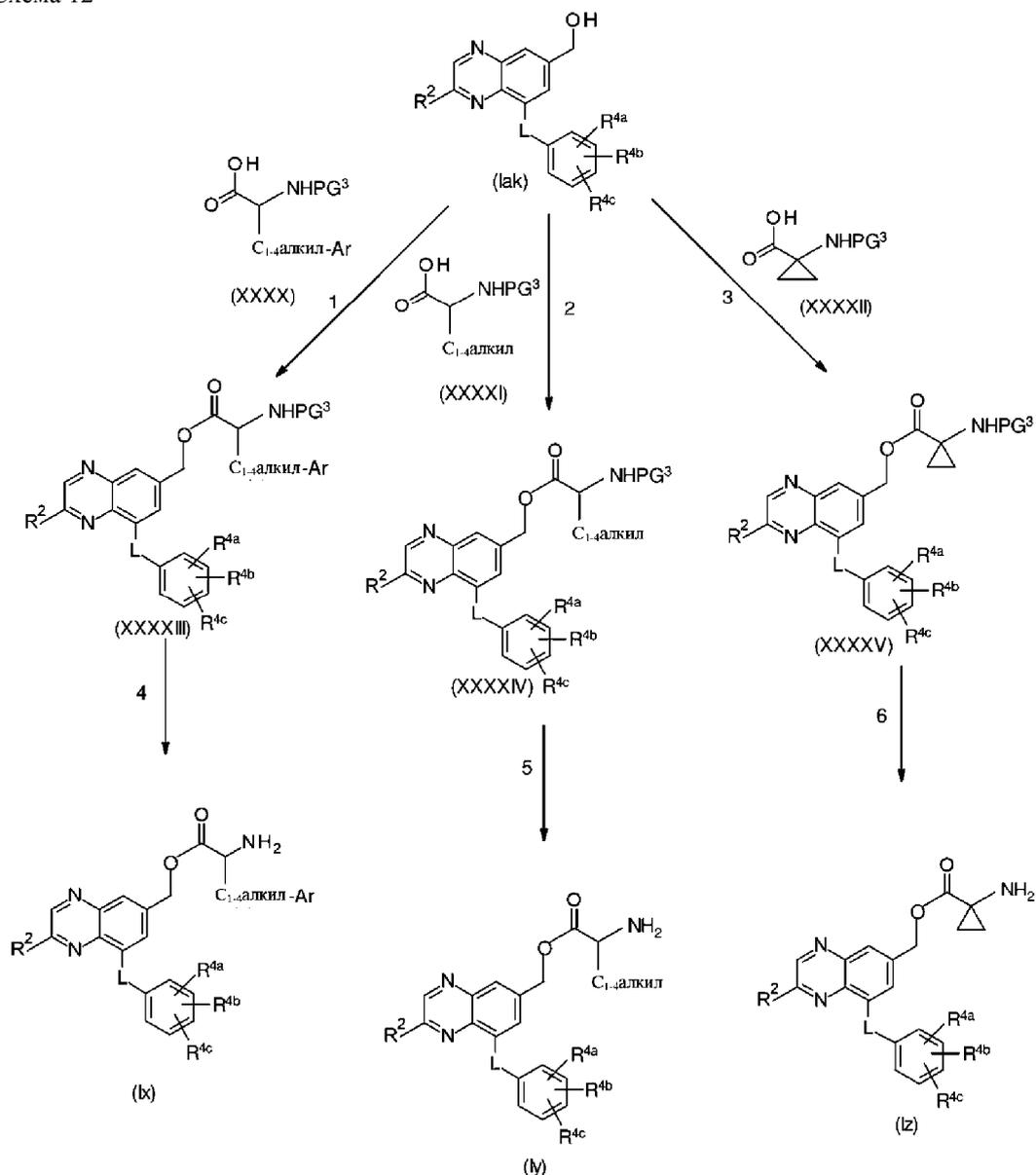
Соединения формулы (I), где Y представляет собой Y<sup>5</sup>, представляющий собой CR<sup>3</sup>, и R<sup>3</sup> определен как C<sub>2-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>, могут быть получены из альдегида I(k) с использованием реакции сочетания, такой как реакция Виттига или олефинирование Хорнера-Эммонса, с соответствующим партнером сочетания с последующим восстановлением двойной связи.

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой Y<sup>6</sup>, представляющий собой CR<sup>3</sup>, и R<sup>3</sup> определен как C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>алкила, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>алкил-Ar и



при этом указанные соединения представлены соответственно формулами (Ix), (Iy) и (Iz), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 12, где PG<sup>3</sup> определен как защитная группа, такая как, например, Вос. Все остальные переменные на схеме 12 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 12



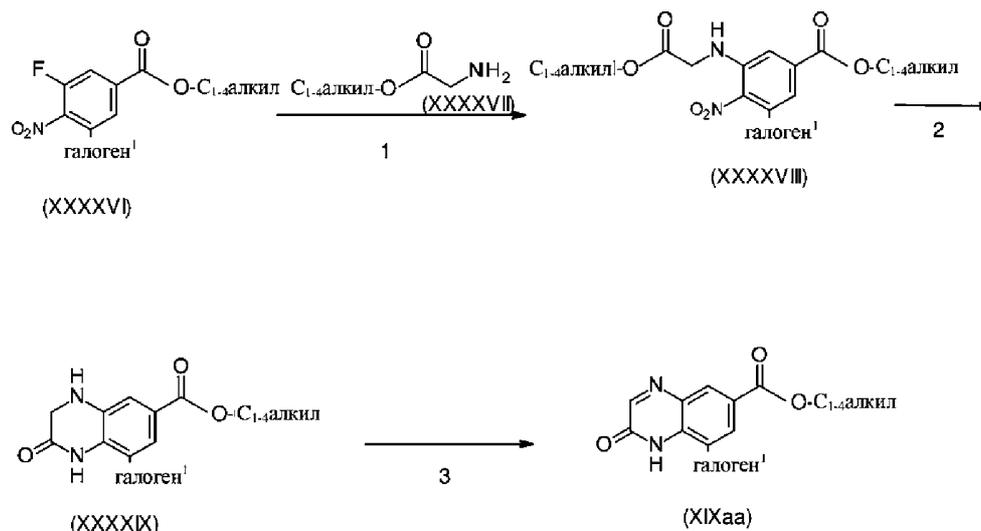
На схеме 12 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, 1-[бис(диметил)амино]метил-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридина 3-оксид, подходящей добавки, такой как, например, диметиламинопиридин, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как, например, DMF;

2) в присутствии кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или хлороводород, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или метанол. Альтернативно, в присутствии палладия на угле, в подходящем растворителе, таком как метанол, в атмосфере водорода.

Промежуточные соединения формулы (XIXaa), где Y представляет собой Y<sup>7</sup>, представляющий собой CR<sup>3</sup>, где R<sup>3</sup> определен как -(C=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил, используемые в вышеприведенной схеме 6, в качестве альтернативы, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 13, где галоген<sup>1</sup> определен выше. Все другие переменные на схеме 13 определены в соответствии с объемом изобретения.

Схема 13



На схеме 13 применяли следующие условия реакции:

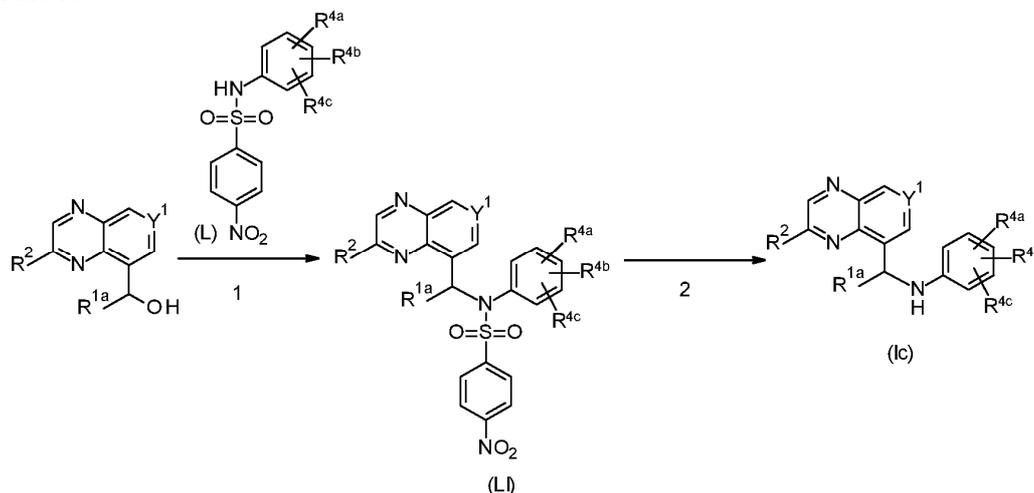
1) в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, подходящего растворителя, такого как, например, диметилацетамид, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

2) в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, олова(II) хлорида дигидрат, подходящего растворителя, такого как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как 80°C;

3) в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, марганца диоксид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой Y<sub>1</sub>, представляющий собой N или CR<sup>3</sup>, где R<sup>3</sup> определен как -C<sub>1-4</sub>алкил, -(C=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил, -(C=O)-O-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup> или галоген, при этом указанные соединения представлены формулой (Ic), уже описанной на схеме 2, в качестве альтернативы, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 14. Все переменные на схеме 14 определяются в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 14



На схеме 14 применяли следующие условия реакции:

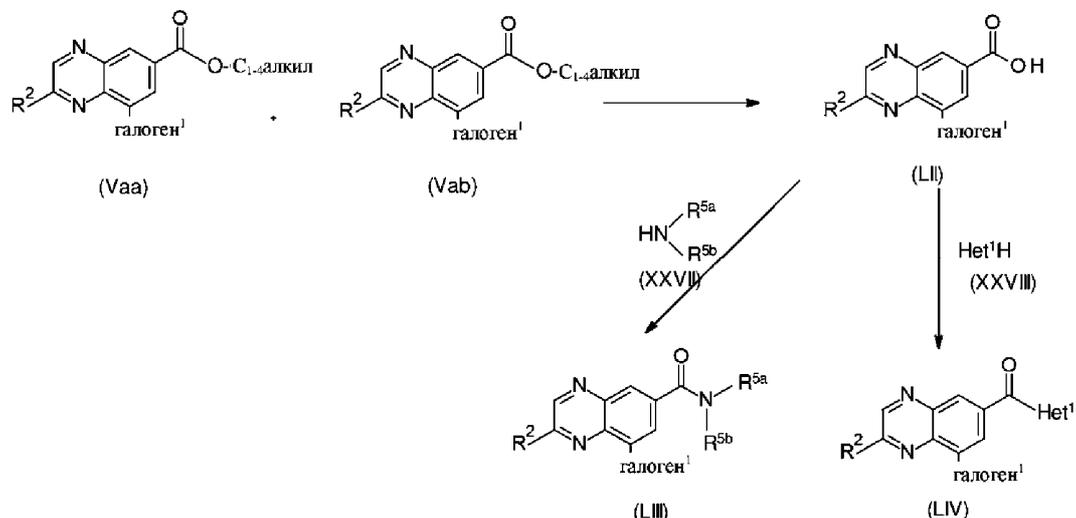
1) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, цианометилтрибутилфосфоран, подходящего растворителя, такого как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как, например, 60°C, необязательно в закрытом сосуде;

в качестве альтернативы, в присутствии подходящего реагента, такого как, например, диизопропилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трибутилфосфин, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, при поддержании температуры равной 0°C во время добавления реагентов и затем с повышением до 30°C;

2) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, тиогликолевая кислота, подходящего основания, такого как, например, 1,8-диазобисцикло(5.4.0)ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Промежуточные соединения формулы (LIII) и (LIV), где Y представляет собой Y<sup>8</sup>, представляющий собой CR<sup>3</sup>, где R<sup>3</sup> определен как -(C=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, которые можно применять в качестве исходного материала в вышеприведенных схемах 2 и 5, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 15. Все переменные на схеме 15 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 15



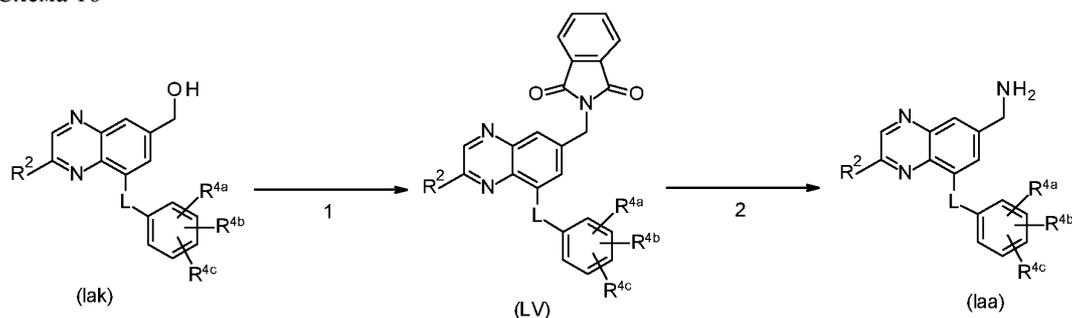
На схеме 15 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего основания, такого как, например, лития гидроксида моногидрат или натрия гидроксид, подходящего растворителя, такого как, например, смесь воды и тетрагидрофурана или смесь воды, этанола и тетрагидрофурана, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

2) в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, НВТУ или 1,1'-карбонилдиимидазол, подходящего основания, такого как, например, <sup>2</sup>диизопропилэтиламин или 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид или метилтетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой Y<sup>9</sup>, представляющий собой CR<sup>3</sup>, и R<sup>3</sup> определен как -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, при этом указанные соединения представлены формулой (Iaa), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 16. Все переменные на схеме 16 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 16



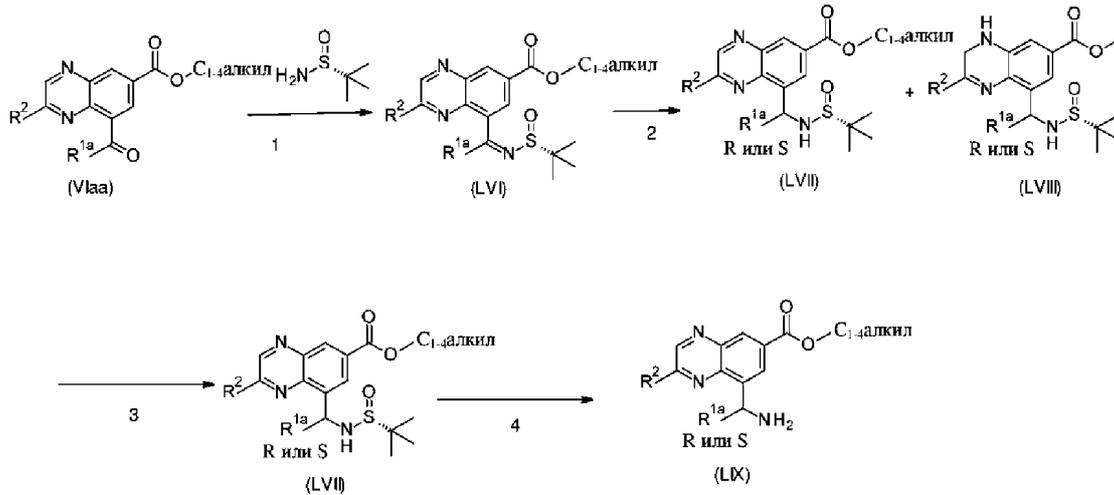
На схеме 16 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, ди-трет-бутилазодикарбоксилат, подходящего фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, 40°C;

2) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, гидразина моногидрат, подходящего растворителя, такого как, например, метанол, при подходящей температуре, такой как, например, 70°C.

Промежуточные соединения формулы (LIX) (подгруппа промежуточных соединений формулы (XI), используемых в вышеприведенной схеме 2), где Y представляет собой Y<sup>10</sup>, представляющий собой CR<sup>3</sup>, где R<sup>3</sup> определен как -(C=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил, могут быть получены в энантиомерно чистой форме согласно следующей реакционной схеме 17. Все переменные на схеме 17 определяются в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 17



На схеме 17 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, титана(IV) этоксид, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран или циклопентилметилловый эфир, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

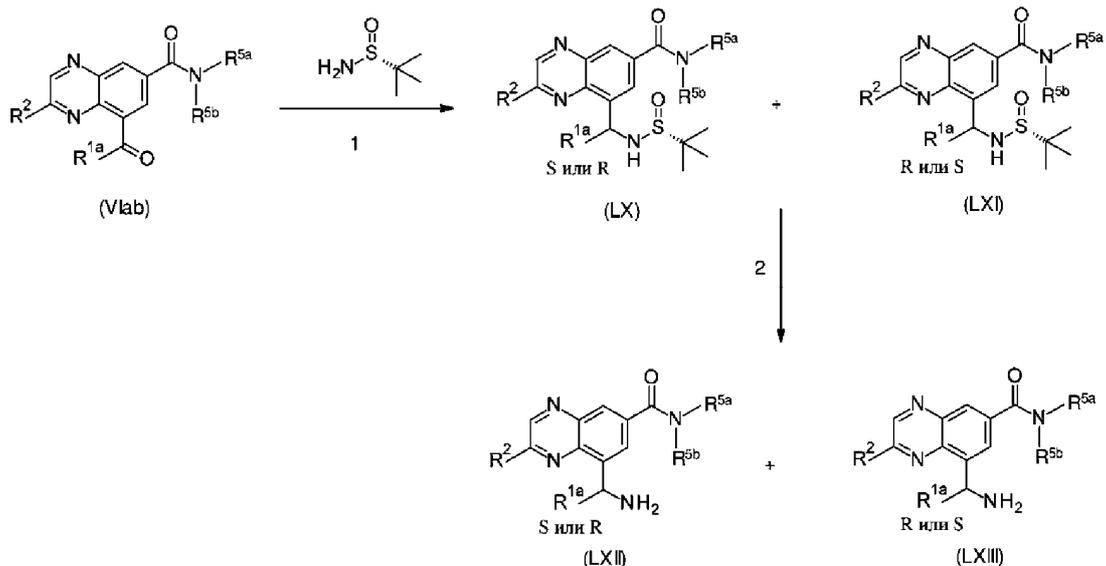
2) в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, натрия циано-боргидрид, подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, смесь метанола и дихлорметана, при подходящей температуре, такой как, например,  $-15^{\circ}\text{C}$ ;

3) в присутствии подходящего окислителя, такого как, например, марганца диоксид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

4) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, смесь ацетонитрила и 1,4-диоксана, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

Промежуточные соединения формулы (LXII) и (LXIII) (подгруппы промежуточных соединений формулы (XI), используемых в вышеприведенной схеме 2), где Y представляет собой  $\text{Y}^{11}$ , представляющий собой  $\text{CR}^3$ , где  $\text{R}^3$  определен как  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ , могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 18. Все переменные на схеме 18 определяются в соответствии с объемом изобретения.

Схема 18

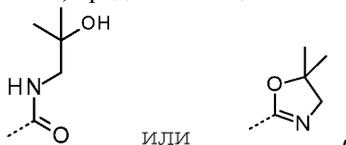


На схеме 18 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента, такого как, например, титана(IV) этоксид, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран или циклопентилметилловый эфир, при подходящей температуре, такой как, например, находящаяся в диапазоне от комнатной температуры до температуры возврата флегмы растворителя; затем в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, натрия борогидрид, при подходящей температуре, такой как, например, находящаяся в диапазоне от  $-50^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры;

2) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где L представляет собой  $L^1$ , представляющий собой  $-CHR^{1a}-X$  или  $-X-CHR^{1c}-$ ; и Y представляет собой  $Y^{12}$ , представляющий собой  $CR^3$ , где  $R^3$  определен как



при этом указанные соединения представлены соответственно формулами (Iab) и (Iac), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 19.

Для целей схемы 19 X представляет собой O, S или  $NR^{1b}$ ;

$R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

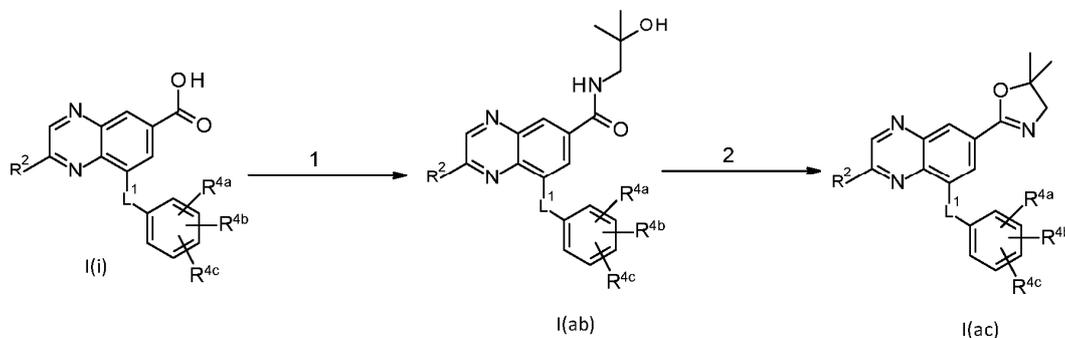
$R^{1b}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил,  $-CH_2-C(=O)-NR^{6a}R^{6b}$  или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $-NR^{6c}R^{6d}$ ,

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1a}$  или  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_3-$ ;

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_2-$  или  $-(CH_2)_4-$ .

Все другие переменные на схеме 19 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 19



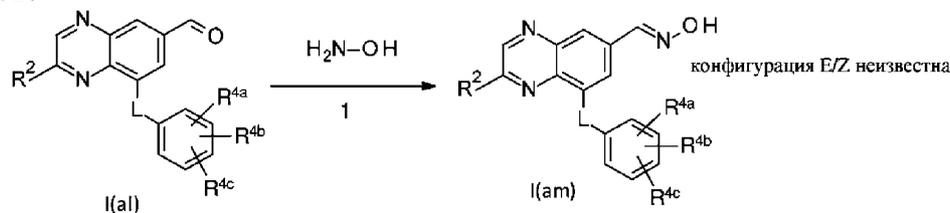
На схеме 19 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, НВТУ или 1,1'-карбонилдиимдазол, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид или метилтетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура;

2) в присутствии подходящего галогенирующего реагента, такого как, например, тионилхлор, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

В целом, соединения формулы (I), где Y представляет собой  $Y^{13}$ , представляющий собой  $CR^3$ , где  $R^3$  определен как  $-CH=N-OH$ , при этом указанные соединения представлены соответственно формулой (Iam), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 20, при этом все остальные переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 20



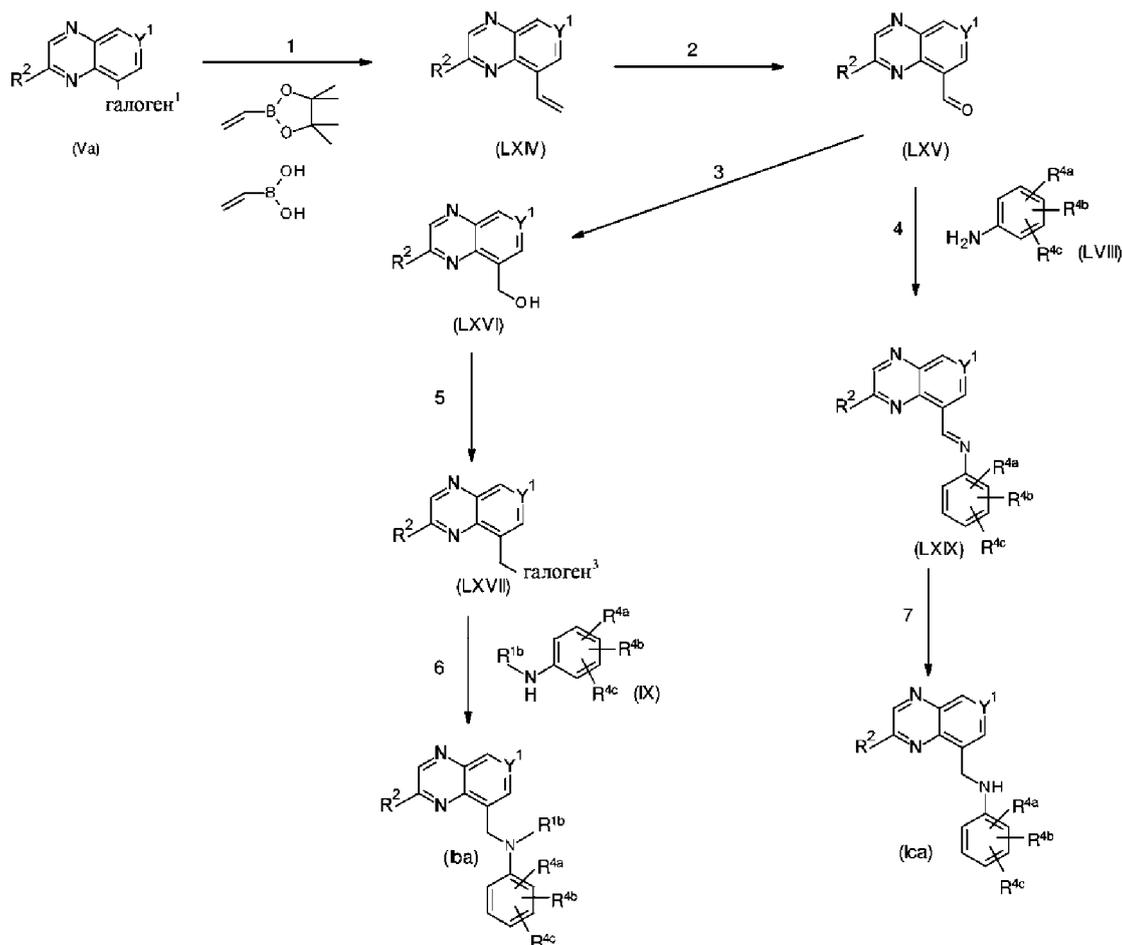
На схеме 20 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, этанол, при подходящей температуре, такой как, например,  $100^\circ\text{C}$ .

В целом, соединения формулы (I), где L определен как  $-CH_2-X-$ ; и Y представляет собой  $Y^1$ , представляющий собой N или  $CR^3$ , где  $R^3$  определен как  $-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-O-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-C(=O)-Het^1$  или галоген; при этом указанные соединения представлены соответственно формулами (Iba) и (Ica), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 21.

Все остальные переменные на схеме 21 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 21



На схеме 21 применяли следующие условия реакции:

1) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, подходящего основания, такого как, например, калия фосфат, в подходящем растворителе, таком как, например, смесь диоксана и воды, при подходящей температуре, такой как 90°C, необязательно в закрытом реакторе;

2) в присутствии подходящего окислительного средства, такого как, например, осмия тетраоксид и натрия перйодат, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран;

3) в присутствии подходящего восстанавливающего реагента, такого как, например, натрия борогидрид, подходящего растворителя, такого как, например, смесь метанола и дихлорметана, при подходящей температуре, такой как комнатная температура, в присутствии или при отсутствии подходящей добавки, такой как, например, церия(III) хлорид;

4) в присутствии молекулярного сита 4Å, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, необязательно в закрытом реакторе;

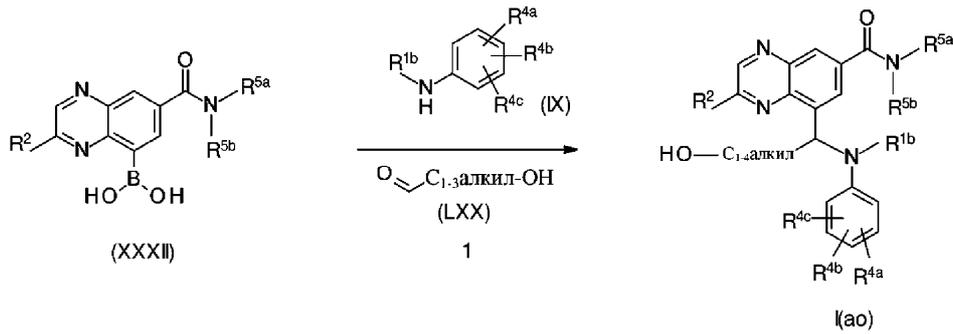
5) в присутствии подходящего галогенирующего реагента, такого как, например, фосфора трибромид или тионилхлорид, подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, 10°C или комнатная температура;

6) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, при подходящей температуре, такой как, например, 50 или 60°C, в закрытом сосуде;

7) в присутствии подходящего восстанавливающего средства, такого как, например, натрия триацетоксиборогидрид, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан.

В целом, соединения формулы (I)<sub>2</sub>, где L определен как -CH(C<sub>1-4</sub>алкил-ОН)-X-, и Y определен как CR<sup>3</sup>, где R<sup>3</sup> определен как -(C=O)-NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>; при этом указанные соединения представлены формулой I(ao), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 22. Все остальные переменные на схеме 22 определены выше или в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 22



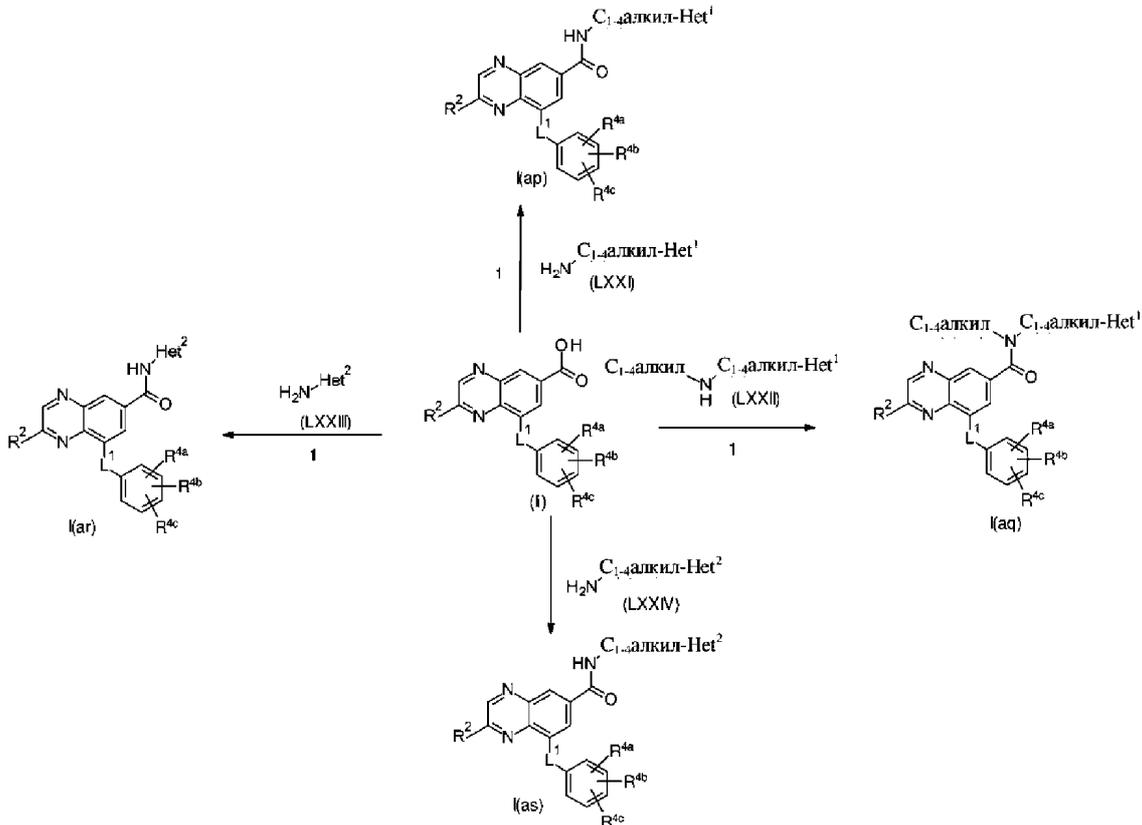
На схеме 22 применяли следующие условия реакции:

1) в подходящем растворителе, таком как, например, гексафторизопропанол.

В целом, соединения формулы (I), где L представляет собой L<sup>1</sup>, представляющий собой -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-; и Y представляет собой Y<sup>a</sup>, представляющий собой CR<sup>3</sup>, где R<sup>3</sup> определен как -(C=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкил-Het<sup>1</sup>, -(C=O)-N(C<sub>1-4</sub>алкил)-C<sub>1-4</sub>алкил-Het<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>-NHNH<sup>2</sup> или как -(C=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкил-Het<sup>2</sup>, при этом указанные соединения представлены соответственно соединениями формул I(ar), I(aq), I(ar) и I(as), могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 23.

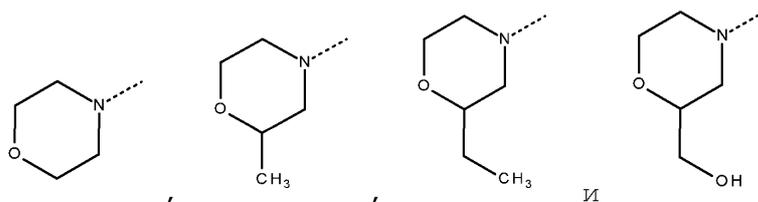
Все другие переменные на схеме 23 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 23



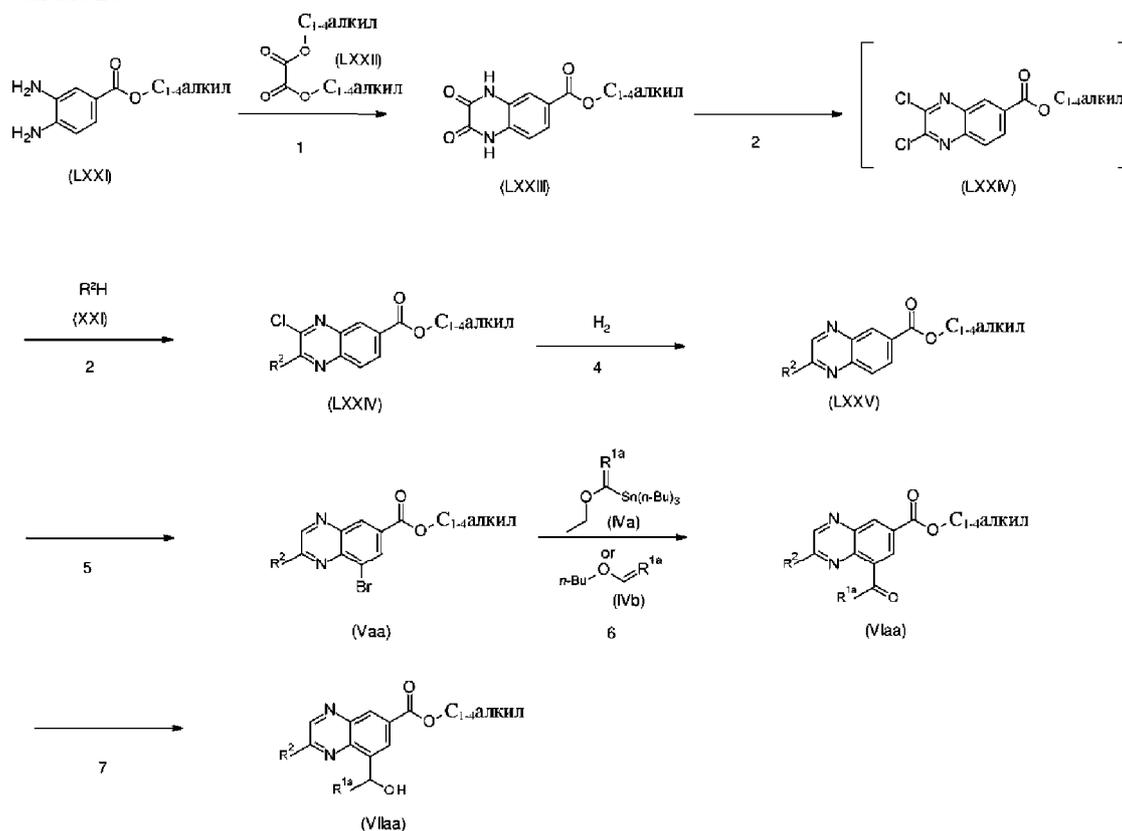
На схеме 23 применяли следующие условия реакции: 1: в присутствии подходящего реагента для реакций сочетания, такого как, например, N,N,N',N'-тетраметил-О-(1Н-бензотриазол-1-ил)уруния гексафторфосфат, О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (НВТУ), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения гексафторфосфат (СОМУ), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (НАТУ) или 1,1'-карбонилдиимидазол, подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин, триэтиламин или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид или метилтетрагидрофуран, при подходящей температуре, такой как, например, комнатная температура.

Подгруппа промежуточных соединений формулы (VII), используемых в вышеприведенной схеме 2, называемых в данном документе промежуточными соединениями формулы (VIIa), где R<sup>2</sup> ограничивается



и Y ограничивается -C-(C=O)-O-C<sub>1-4</sub>-алкилом, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 24. Все другие переменные на схеме 24 определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.

Схема 24



На схеме 24 применяли следующие условия реакции:

1) в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, при подходящей температуре, такой как температура возврата флегмы;

2) в присутствии подходящего хлорирующего реагента, такого как, например, тионилхлорид, подходящей добавки, такой как, например, диметилформамид, в подходящем растворителе, таком как, например, 1,2-дихлорэтан, при подходящей температуре, такой как 80°C;

3) в присутствии подходящего основания, такого как, например, триметиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, 2-метилтетрагидрофуран;

4) в присутствии подходящего основания, такого как, например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле (Pd/C), в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан;

Затем после фильтрации катализатора фильтрат обрабатывают подходящим окисляющим средством, таким как марганца диоксид, при подходящей температуре, такой как, например, 30-40°C;

5) в присутствии подходящего галогенирующего средства, такого как, например, диметилдибромгидантонин, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как, например, 30-40°C;

6) в случае реагента (IVa) - в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), подходящего растворителя, такого как, например, 1,4-диоксан, при подходящей температуре, такой как 100°C, в закрытом или открытом сосуде; затем в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, водный раствор HCl, при подходящей температуре, такой как комнатная температура;

в случае реагента (IVb) - в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Pd(OAc)<sub>2</sub>, подходящего лиганда, такого как, например, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (DPPP), подходящего ос-

нования, такого как, например, триэтиламин, подходящего растворителя, такого как, например, диметилсульфоксид, при подходящей температуре, такой как 100°C;

затем в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl, при подходящей температуре, такой как 0°C;

7) в присутствии энантиоселективного восстанавливающего средства, такого как, например, (-)-В-хлордиизопинокамфилборан, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, при подходящей температуре, такой как -35°C.

Во всех этих способах получения продукты реакции можно выделить из реакционной среды и, при необходимости, дополнительно очистить в соответствии с методиками, общеизвестными в данной области, такими как, например, экстракция, кристаллизация, растирание и хроматография.

Хирально чистые формы соединений формулы (I) образуют предпочтительную группу соединений. Из этого следует, что хирально чистые формы промежуточных соединений и их солевые формы являются особо пригодными в получении хирально чистых соединений формулы (I). Смеси энантиомеров промежуточных соединений также являются пригодными в получении соединений формулы (I) с соответствующей конфигурацией.

Фармакология.

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют активность киназы P13K $\beta$  и необязательно также обладают P13K $\delta$ -ингибирующей активностью.

Таким образом, ожидается, что соединения в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтические композиции на их основе могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как рак, аутоиммунные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, аллергия, панкреатит, астма, полиорганная недостаточность, заболевания почек, агрегация тромбоцитов, нарушение подвижности сперматозоидов, отторжение при трансплантации, отторжение ткани, повреждения легких и т.п.; в частности рака.

Поскольку фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению являются активными в качестве ингибиторов P13K $\beta$ , они характеризуются терапевтической пользой при лечении или предупреждении, в частности лечении, восприимчивых новообразований, в частности, тех новообразований, которые характеризуются дефицитом PTEN.

Используемая в данном документе фраза "PTEN-дефицитный" или "дефицит PTEN" должна описывать опухоли с недостаточностями онкосупрессорной функции PTEN (гомолога фосфатазы и тензина). Такая недостаточность включает мутацию в гене PTEN, сокращение количества либо отсутствие белков PTEN по сравнению с PTEN дикого типа, или мутацию либо отсутствие других генов, которые приводят к подавлению функции PTEN.

"Восприимчивое новообразование", используемое в данном документе, относится к новообразованиям, которые восприимчивы к лечению ингибитором киназ, и, в частности, новообразованиям, которые восприимчивы к лечению ингибитором P13K $\beta$ .

Новообразования, которые были ассоциированы с ненормальной активностью фосфатазы PTEN, и, в частности, новообразования, которые характеризуются мутацией PTEN, или мутацией восходящего активатора киназы P13K $\beta$ , или сверхэкспрессией восходящего активатора киназы P13K $\beta$ , и, таким образом, восприимчивы к лечению ингибитором P13K $\beta$ , известны в данной области и включают как первичные, так и метастазирующие опухоли и формы рака. В соответствии с одним вариантом осуществления значение "лечение восприимчивого новообразования" можно использовать взаимозаменяемо со значением "лечение рака".

В соответствии с одним вариантом осуществления "восприимчивые новообразования" включают без ограничения PTEN-дефицитные новообразования, перечисленные далее: (формы глиомы) головного мозга, формы глиобластомы, формы лейкоза, синдром Баннаяна-Зонана, болезнь Каудена, болезнь Лермитта-Дюкло, рак молочной железы, отечно-инфильтративный рак молочной железы, колоректальный рак, опухоль Вильма, саркома Юинга, рабдомиосаркома, эпендимомы, медуллобластома, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени, рак почки, рак легкого, меланома, плоскоклеточная карцинома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, саркома, остеосаркома, гигантоклеточная миелогенная опухоль, рак щитовидной железы, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмочитома, иммунобластная крупноклеточная лимфома, мантийноклеточная лимфома, множественная миелома, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, злокачественная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфобластная Т-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, нейробластома, рак мочевого пузыря, рак уротелия, рак шейки матки, рак вульвы, рак эндометрия, почечно-клеточный рак, мезотелиома, рак пищевода, рак слюнной железы, печеночно-клеточный рак, рак желудка, рак носоглотки, рак щеки, рак ротовой полости, GIST (желудочно-кишечная стромальная

опухоль) и рак яичка.

В соответствии с альтернативным вариантом осуществления термин "восприимчивое новообразование" предусматривает и ограничен следующим: гормонорезистентный рак предстательной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак эндометрия, рак желудка, меланома, рак головы и шеи, рак молочной железы, в том числе рак молочной железы с тройным негативным фенотипом и глиома.

В одном варианте осуществления термин "восприимчивое новообразование" предусматривает и ограничен следующим: рак предстательной железы, в частности гормонорезистентный рак предстательной железы.

Соединения по настоящему изобретению также могут иметь терапевтические применения в повышении чувствительности опухолевых клеток к лучевой терапии и химиотерапии.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению можно применять в качестве "радиосенсибилизатора" и/или "хемосенсибилизатора", или их можно назначать в комбинации с другим "радиосенсибилизатором" и/или "хемосенсибилизатором".

Термин "радиосенсибилизатор", используемый в данном документе, определен как молекула, предпочтительно молекула с низкой молекулярной массой, которую вводят животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к ионизирующему излучению и/или для повышения эффективности лечения заболеваний, которые поддаются лечению ионизирующим излучением.

Термин "хемосенсибилизатор", используемый в данном документе, определен как молекула, предпочтительно молекула с низкой молекулярной массой, которую вводят животным в терапевтически эффективных количествах для повышения чувствительности клеток к химиотерапии и/или повышения эффективности лечения заболеваний, которые поддаются лечению химиотерапевтическими средствами.

В литературе были предложены несколько механизмов способа действия радиосенсибилизаторов, включающих: радиосенсибилизаторы, приводящие к гипоксии клеток (например, соединения на основе 2-нитроимидазола и соединения, включающие бензотриазина диоксид), имитирующие кислород или, альтернативно, ведущие себя как биовосстанавливающие средства при гипоксии; радиосенсибилизаторы, не приводящие к гипоксии клеток (например, галогенированные пиримидины), могут быть аналогами оснований ДНК и преимущественно включаются в ДНК раковых клеток и, таким образом, способствуют индуцированному облучением разрушению молекул ДНК и/или препятствуют нормальным механизмам репарации ДНК; и различные другие возможные механизмы действия были выдвинуты в качестве гипотезы для радиосенсибилизаторов в лечении заболевания.

Во многих протоколах лечения рака в настоящее время применяют радиосенсибилизаторы совместно с облучением рентгеновскими лучами. Примеры активируемых рентгеновскими лучами радиосенсибилизаторов включают без ограничения следующие: метронидазол, мизонидазол, десметилмизонидазол, пимонидазол, этанидазол, ниморазол, митомицин С, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, никотинамид, 5-бромдезоксисуридин (BUdR), 5-йоддезоксисуридин (IUdR), бромдезоксиситидин, фтордезоксисуридин (FudR), гидроксимочевина, цисплатин и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

При фотодинамической терапии (PDT) видов рака применяют видимый свет в качестве радиационного активатора сенсibiliзирующего средства. Примеры фотодинамических радиосенсибилизаторов включают без ограничения следующие: производные гематопорфирина, фотофрин, производные бензопорфирина, этиопорфирин олова, феоборбид-а, бактериохлорофилл-а, нафталоцианины, фталоцианины, фталоцианин цинка и их терапевтически эффективные аналоги и производные.

Радиосенсибилизаторы можно вводить совместно с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, в том числе без ограничения соединений, которые способствуют включению радиосенсибилизаторов в целевые клетки; соединений, которые контролируют поступление терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода в целевые клетки; химиотерапевтических средств, которые действуют на опухоль с помощью дополнительного облучения или без него; или других терапевтически эффективных соединений для лечения рака или других заболеваний.

Хемосенсибилизаторы можно вводить совместно с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других соединений, в том числе без ограничения соединений, которые обеспечивают включение хемосенсибилизаторов в целевые клетки; соединений, которые контролируют поступление терапевтических средств, питательных веществ и/или кислорода в целевые клетки; химиотерапевтических средств, которые действуют на опухоль, или других терапевтически эффективных соединений для лечения рака или другого заболевания. Было обнаружено, что антагонисты кальция, например верапамил, являются применимыми в комбинации с противоопухолевыми средствами для придания чувствительности к химиотерапии опухолевым клеткам, устойчивым к стандартным химиотерапевтическим средствам, и для усиления эффективности таких соединений в отношении чувствительных к лекарственным средствам злокачественных новообразований.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в ингибировании активности ки-

назы Р1ЗКβ и необязательно также для применения в ингибировании Р1ЗКδ.

Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой "противораковые средства", причем данный термин также охватывает "средства против роста опухолевых клеток" и "противоопухолевые средства".

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для применения в лечении вышеупомянутых заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, указанных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, опосредованных Р1ЗКβ заболеваний или состояний.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их N-оксидам, фармацевтически приемлемым солям присоединения и сольватам для лечения или предупреждения, в частности для лечения, опосредованных Р1ЗКβ и необязательно Р1ЗКδ заболеваний или состояний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для ингибирования Р1ЗКβ.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для ингибирования Р1ЗКβ и необязательно также для ингибирования Р1ЗКδ.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения, в частности для лечения, любого из вышеупомянутых в данном документе болезненных состояний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов для изготовления лекарственного препарата для лечения любого из вышеупомянутых в данном документе болезненных состояний.

Соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или предупреждения любого из вышеупомянутых в данном документе заболеваний.

Ввиду применимости соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов предусматривается способ лечения теплокровных животных, в том числе людей, страдающих любым из вышеупомянутых в данном документе заболеваний, или способ предупреждения у теплокровных животных, в том числе у людей, любого из вышеупомянутых в данном документе заболеваний.

Указанные способы включают введение, т.е. системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение, эффективного количества соединения формулы (I) или его N-оксида, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата теплокровным животным, в том числе людям.

Специалисты в области лечения таких заболеваний смогут определить эффективное терапевтическое суточное количество из результатов испытаний, представленных ниже в данном документе. Эффективное суточное терапевтическое количество будет составлять от приблизительно 0,005 до 50 мг/кг, в частности от 0,01 до 50 мг/кг веса тела, более конкретно от 0,01 до 25 мг/кг веса тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Количество соединения согласно настоящему изобретению, также называемого в данном документе как активный ингредиент, которое требуется для достижения терапевтического эффекта, будет, разумеется, варьироваться в каждом конкретном случае, например, в отношении определенного соединения, пути введения, возраста и состояния получающего их пациента, а также конкретного нарушения или заболевания, подвергаемого лечению.

Способ лечения может также включать введение активного ингредиента согласно схеме от одного до четырех введений в сутки. В данных способах лечения соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составляют перед введением. Как описано в данном документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных методик с применением хорошо известных и общедоступных ингредиентов.

Соединения по настоящему изобретению, которые могут быть подходящими для лечения либо пре-

дупреждения рака или связанных с раком состояний, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Комбинированная терапия включает введение единого дозированного фармацевтического состава, который содержит соединение формулы (I), его N-оксид, фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват и один или несколько дополнительных терапевтических средств, а также введение соединения формулы (I), его N-оксида, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата и каждого из дополнительных терапевтических средств в своем собственном отдельном дозированном фармацевтическом составе. Например, соединение формулы (I), его N-оксид, фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват и терапевтическое средство можно вводить пациенту вместе в единой дозированной композиции для перорального применения, такой как таблетка или капсула, или каждое средство можно вводить по отдельности в дозированных составах для перорального применения.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, чтобы он был представлен в виде фармацевтической композиции.

Следовательно, в настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель, и в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его N-оксида, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата.

Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами композиции и должны не являться вредными для получающих их пациентов.

Для облегчения введения соединения по настоящему изобретению могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. Соединения согласно настоящему изобретению, в частности, соединения формулы (I) и их N-оксиды, фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты, или любая их подгруппа или комбинация могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно применяемые для системно вводимых лекарственных средств.

Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество определенного соединения в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Данные фармацевтические композиции являются целесообразными в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, чрескожно, путем парентеральной инъекции или путем ингаляции. Например, при получении композиций в лекарственной форме для перорального применения может использоваться любая из общепринятых фармацевтических сред, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, сиропы, настойки, эмульсии и растворы; или твердых носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связующие, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального применения, и в таком случае, разумеется, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере, в значительной степени будет содержать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Растворы для инъекций, содержащие соединение формулы (I), его N-оксид, фармацевтически приемлемую соль присоединения или сольват, могут быть составлены в масле для пролонгированного действия. Подходящими маслами для данной цели являются, например, арахисовое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, кукурузное масло, соевое масло, синтетические глицериновые сложные эфиры длинноцепочечных жирных кислот, а также смеси этих и других масел. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования в препараты в жидкой форме непосредственно перед применением. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных количествах, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение через кожу и/или могут быть полезными при получении необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения, в виде мази. Соли присоединения кислоты или основания соединений формулы (I) вследствие их повышенной растворимости в воде по сравнению с соответствующей формой основания или кислоты являются более подходящими при получении водных композиций.

Особенно предпочтительным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, обозначает физически дискретные еди-

ницы, подходящие в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т.п., а также их отдельные множества.

Для повышения растворимости и/или стабильности соединений формулы (I) и их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов в фармацевтических композициях может быть предпочтительным применение  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -циклодекстринов или их производных, в частности, замещенных гидроксилалкилом циклодекстринов, например, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина или сульфобутил- $\beta$ -циклодекстрина. Соразтворители, такие как спирты, также могут улучшать растворимость и/или стабильность соединений в соответствии с настоящим изобретением в фармацевтических композициях.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99 вес.%, более предпочтительно от 0,1 до 70 вес.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 50 вес.% соединения формулы (I), его N-оксида, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата и от 1 до 99,95 вес.%, более предпочтительно от 30 до 99,9 вес.%, еще более предпочтительно от 50 до 99,9 вес.% фармацевтически приемлемого носителя, при этом все процентные содержания приводятся в пересчете на общий вес композиции.

В качестве другого аспекта настоящего изобретения предусмотрена комбинация соединения по настоящему изобретению с другим противораковым средством, в особенности для применения в качестве медицинского препарата, более конкретно для применения в лечении рака или родственных заболеваний.

Для лечения вышеуказанных состояний соединения по настоящему изобретению можно преимущественно применять в комбинации с одним или несколькими другими медицинскими средствами, более конкретно с другими противораковыми средствами или вспомогательными средствами в терапии рака. Примеры противораковых средств или вспомогательных средств (средств для поддерживающей терапии) включают без ограничения:

- координационные соединения платины, например цисплатин, необязательно в комбинации с амифостинем, карбоплатином или оксалиплатином;

- соединения на основе таксана, например паклитаксел, частицы паклитаксела, связанные с белком (AbraXane™), или доцетаксел;

- ингибиторы топоизомеразы I, такие как соединения на основе камптотецина, например, иринотекан, SN-38, топотекан, топотекан HCl;

- ингибиторы топоизомеразы II, такие как противоопухолевые производные эпиподофиллотоксинов или подофиллотоксина, например этопозид, этопозид фосфат или тенипозид;

- противоопухолевые алкалоиды барвинка, например винбластин, винкристин или винорелбин;

- противоопухолевые производные нуклеозидов, например 5-фторурацил, лейковорин, гемцитабин, гемцитабин HCl, капецитабин, кладрибин, флударабин, неларабин;

- алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, например циклофосфамид, хлорамбуцил, кармустин, тиотепа, мефалан (мелфалан), ломустин, алтретамин, бусульфан, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид необязательно в комбинации с месной, пипоброман, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, урацил;

- противоопухолевые производные антрациклина, например даунорубин, доксорубин необязательно в комбинации с дексразоксаном, доксил, идарубин, митоксантрон, эпирубицин, эпирубицин HCl, валрубицин;

- молекулы, которые целенаправленно воздействуют на IGF-1-рецептор, например пикроподофилин;

- производные тетракарбина, например тетрокацин A;

- глюкокортикоиды, например преднизон;

- антитела, например трастузумаб (антитело HER2), ритуксимаб (антитело CD20), гемтузумаб, гемтузумаб озогамин, цетуксимаб, пертузумаб, бевацизумаб, алемтузумаб, экулизумаб, ибритумомаб тиуксетан, нофетумомаб, панитумомаб, тозитумомаб, CNTO 328;

- антагонисты эстрогеновых рецепторов, или селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, или ингибиторы синтеза эстрогена, например тамоксифен, фулвестрант, торемифен, дролоксифен, фаслодекс, ралоксифен или летрозол;

- ингибиторы ароматазы, такие как эсместан, анастрозол, летразол, тестолактон и ворозол;

- дифференцирующие средства, такие как ретиноиды, витамин D или ретиноевая кислота, и средства, блокирующие метаболизм ретиноевой кислоты, (RAMBA), например аккутан;

- ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, например азацитидин или децитабин;

- антифолаты, например преметрексед динатрия;

- антибиотики, например антиномицин D, блеомицин, митомицин C, дактиномицин, карминомицин, дауномицин, левамизол, пликамицин, митрамицин;

антиметаболиты, например клофарабин, аминоптерин, цитозина арабинозид или метотрексат, азацитидин, цитарабин, флоксуридин, пентостатин, тиогуанин;

средства, индуцирующие апоптоз, и антиангиогенные средства, такие как ингибиторы Vcl-2, например YC 137, BH 312, АВТ 737, госсипол, HA 14-1, TW 37 или декановая кислота;

тубулин-связывающие средства, например комбрестатин, колхицины или нокодазол;

ингибиторы киназ (например, ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), МТК1 (многоцелевые ингибиторы киназ), ингибиторы mTOR), например, флавоперидол, иматиниба мезилат, эрлотиниб, gefитиниб, дазатиниб, лапатиниб, лапатиниба дитозилат, сорафениб, сунитиниб, сунитиниба малеат, темсиролимус;

ингибиторы фарнезилтрансферазы, например типифарниб;

ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), например бутират натрия, субероиланилидгидроксамовая кислота (SANA), депсипептид (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, трихостатин А, воринонстат;

ингибиторы убиквитин-протеасомного пути, например PS-341, MLN.41 или бортезомиб;

йонделис;

ингибиторы теломеразы, например теломестатин;

ингибиторы матриксной металлопротеиназы, например батимастан, маримастан, принонстат или метастат;

рекомбинантные интерлейкины, например альдеслейкин, денилейкин-дифтитокс, интерферон- $\alpha$ 2a, интерферон- $\alpha$ 2b, пегинтерферон- $\alpha$ 2b;

ингибиторы MAPK;

ретиноиды, например алитретиноин, бексаротен, третиноин;

триоксид мышьяка;

аспарагиназу;

стероиды, например дромостанолон пропионат, мегестрола ацетат, нандролон (деканоат, фенпропионат), дексаметазон;

агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, например абареликс, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, лейпролида ацетат;

талидомид, леналидомид;

меркаптопурин, митотан, памидронат, пегадемаза,

пегаспаргаза, расбуриказа;

миметики ВНЗ, например АВТ-737;

ингибиторы MEK, например PD98059, AZD6244, CI-1040;

аналоги колониестимулирующего фактора, например филграстим, пегфилграстим, сарграмостим; эритропозтин или его аналоги (например, дарбепозтин- $\alpha$ ); интерлейкин-11;

опрелвекин; золедронат, золедроновая кислота; фентанил; бисфосфонат; палифермин;

стероидный ингибитор цитохрома P450 17- $\alpha$ -гидроксиллазы/17,20-лиазы (CYP17), например абиратерон, абиратерона ацетат;

ингибиторы гликолиза, такие как 2-дезоксиглюкоза;

ингибиторы mTOR, такие как рапамицины и рапалоги, и ингибиторы mTOR-киназы;

ингибиторы PI3K и двойные ингибиторы mTOR/PI3K;

ингибиторы аутофагии, такие как хлорохин и гидроксихлорохин;

антитела, которые повторно активируют иммунную реакцию на опухоли, например ниволумаб (к PD-1), ламбролизумаб (к PD-1), ипилимумаб (к CTLA4) и MPDL3280A (к PD-L1).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также можно преимущественно комбинировать с антиандрогенными терапевтическими средствами, в том числе с антагонистами андрогенных рецепторов и ингибиторами биосинтеза андрогенов, при PTEN-отрицательных формах рака предстательной железы.

Изобретение также относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение в соответствии с настоящим изобретением и в качестве дополнительного активного ингредиента одно или несколько противораковых средств, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении пациентов, страдающих раком.

Одно или несколько других медицинских средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в отдельных или единичных композициях) или последовательно в произвольном порядке. В последнем случае два или более соединений будут вводиться на протяжении периода, в количестве и способом, которые являются достаточными для гарантирования того, что будет достигнут преимущественный или синергический эффект. Следует иметь в виду, что предпочтительный способ, порядок введения и соответствующие величины доз и схемы для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого медицинского средства и соединения по настоящему изобретению, подлежащих введению, их пути введения, конкретной опухоли, на которую оказывают воздействие, и конкретного хозяина, лечение которого осуществляют. Оптимальный способ и

порядок введения, а также величины доз и схема могут быть легко определены специалистами в данной области с применением стандартных способов и с учетом информации, изложенной в данном документе.

Весовое соотношение соединения в соответствии с настоящим изобретением и одного противоракового средства или нескольких других противораковых средств, вводимых в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области. Указанное соотношение, точная дозировка и частота введения зависят от конкретного соединения в соответствии с настоящим изобретением и другого противоракового средства (противораковых средств), которые применяют, конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, веса, пола, рациона, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также других лекарств, которые индивидуум может принимать, как хорошо известно специалистам в данной области. Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Конкретное весовое соотношение для данного соединения формулы (I) и другого противоракового средства может находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

Координационное соединение платины преимущественно вводят в дозе, составляющей 1-500 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например, 50-400  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности для цисплатина - в дозе, составляющей приблизительно 75  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для карбоплатина - в дозе, составляющей приблизительно 300  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Соединение на основе таксана преимущественно вводят в дозе, составляющей 50-400 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например, 75-250  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности для паклитаксела - в дозе, составляющей от приблизительно 175 до 250  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для доцетаксела - в дозе, составляющей от приблизительно 75 до 150  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Соединение на основе камптотецина преимущественно вводят в дозе, составляющей 0,1-400 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например, 1-300  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности для иринотекана - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 350  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для топотекана - в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 2  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Противоопухолевое производное подофиллотоксина преимущественно вводят в дозе, составляющей от 30 до 300 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например 50-250  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности для эпопозида - в дозе, составляющей от приблизительно 35 до 100  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для тенипозида - в дозе, составляющей от приблизительно 50 до 250  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Противоопухолевый алкалоид барвинка преимущественно вводят в дозе, составляющей 2-30 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, в частности для винбластина - в дозе, составляющей от приблизительно 3 до 12  $\text{мг}/\text{м}^2$ , для винкристина - в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 2  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для винорелбина - в дозе, составляющей от приблизительно 10 до 30  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Противоопухолевое производное нуклеозида преимущественно вводят в дозе, составляющей 200-2500 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например 700-1500  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности для 5-FU - в дозе, составляющей 200-500  $\text{мг}/\text{м}^2$ , для гемцитабина - в дозе, составляющей приблизительно 800-1200  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для капецитабина - в дозе, составляющей приблизительно 1000-2500  $\text{мг}/\text{м}^2$  за курс лечения.

Алкилирующие средства, такие как азотистый иприт или нитрозомочевина, преимущественно вводят в дозе, составляющей от 100 до 500 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например от 120 до 200  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности для циклофосфида - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 500  $\text{мг}/\text{м}^2$ , для хлорамбуцила - в дозе, составляющей от приблизительно 0,1 до 0,2  $\text{мг}/\text{кг}$ , для кармустина - в дозе, составляющей от приблизительно 150 до 200  $\text{мг}/\text{м}^2$  и для ломустина - в дозе, составляющей от приблизительно 100 до 150  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Противоопухолевое производное антрациклина преимущественно вводят в дозе 10-75 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, например 15-60  $\text{мг}/\text{м}^2$ , в частности для доксорубицина - в дозе, составляющей от приблизительно 40 до 75  $\text{мг}/\text{м}^2$ , для даунорубицина - в дозе, составляющей от приблизительно 25 до 45  $\text{мг}/\text{м}^2$ , и для идарубицина - в дозе, составляющей от приблизительно 10 до 15  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Антиэстрогенное средство преимущественно вводят в дозе от приблизительно 1 до 100 мг в сутки в зависимости от конкретного средства и состояния, лечение которого осуществляют. Тамоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей 5-50 мг, предпочтительно 10-20 мг два раза в сутки, продолжая терапию в течение времени, достаточного для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Торемифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 60 мг один раз в сутки, продолжая терапию в течение достаточного времени для достижения и поддержания терапевтического эффекта. Анастрозол преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 1 мг, один раз в сутки. Дролоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 20-100 мг, один раз в сутки. Ралоксифен преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 60 мг, один раз в сутки. Эксеместан преимущественно вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 25 мг, один раз в сутки.

Антитела преимущественно вводят в дозе, составляющей от приблизительно 1 до 5 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела или, как известно из уровня техники, в другой дозе. Трастузумаб преимущественно вводят в дозе, составляющей от 1-5 мг на квадратный метр ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) площади поверхности тела, в частности, 2-4  $\text{мг}/\text{м}^2$ , за курс лечения.

Данные дозы можно вводить, например, один раз, два раза или более за курс лечения, который можно повторять, например, каждые 7, 14, 21 или 28 дней.

### Примеры

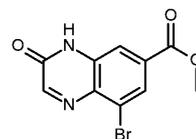
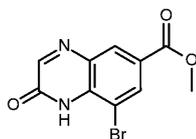
Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

Далее термин "BOC", "Boc" или "boc" означает трет-бутоксикарбонил, "DCM" означает дихлорметан, "MeOH" означает метанол, "EtOH" означает этанол, "ACN" означает ацетонитрил, "THF" означает тетрагидрофуран, "Me-THF" означает метилтетрагидрофуран, "DMF" означает диметилформамид, "EtOAc" означает этилацетат, "H<sub>2</sub>O" означает воду, "DMA" означает диметилацетамид, "DME" означает диметиловый эфир этиленгликоля, "Et<sub>2</sub>O" означает диэтиловый эфир, "iPrOH" означает изопропанол, "K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>" означает калия карбонат, "K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>" означает калия фосфат, "NH<sub>4</sub>OH" означает водный раствор аммиака, "NaHCO<sub>3</sub>" означает натрия бикарбонат, "NaOH" означает натрия гидроксид, "NaCl" означает натрия хлорид, "NH<sub>4</sub>Cl" означает аммония хлорид, "celite®" означает диатомовую землю, "NMP" означает N-метилпирролидин, "LiCl" означает лития хлорид, "NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>" означает аммония бикарбонат, "KOAc" означает калия ацетат, "DIPEA" означает диизопропилэтиламин, "iPrNH<sub>2</sub>" означает изопропиламин, "MgSO<sub>4</sub>" означает магния сульфат, "Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" означает натрия сульфат, "N<sub>2</sub>" означает азот, "HCl" означает хлороводородную кислоту, "колич." означает количественный, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "NaBH<sub>4</sub>" означает натрия борогидрид, "LiAlH<sub>4</sub>" означает лития алюмогидрид, "MnO<sub>2</sub>" означает марганца(IV) оксид, "CO<sub>2</sub>" означает диоксид углерода, "CO" означает монооксид углерода, "SFC" означает сверхкритическую жидкостную хроматографию, "HBTU" означает N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, "TBAF" означает тетрабутиламмония фторид, "PPh<sub>3</sub>" означает трифенилфосфин, "Pd(OAc)<sub>2</sub>" означает палладия(II) ацетат, "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" означает трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" означает тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), "Pd.Cl<sub>2</sub>(dppf).DCM" означает дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорметановый аддукт, "BrettPhos" означает 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, "к.т." означает комнатную температуру, "OR" означает оптическое вращение, "предкатализатор Brettphos первого поколения" означает хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II), "Xantphos" означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, "de" означает диастереомерный избыток, "ee" или "e.e." означает энантиомерный избыток, "M.P." означает точку плавления, "DSC" означает дифференциальную сканирующую калориметрию, "K" означает по Кофлеру; "COMU" означает (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения гексафторфосфат, "HATU" означает 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат, "MeTHF" означает 2-метилтетрагидрофуран.

Если стереоцентр обозначается "RS", то это означает, что получали рацемическую смесь.

А. Получение промежуточных соединений.

Пример А1. Получение промежуточного соединения 1a и промежуточного соединения 1b



Промежуточное соединение 1a

Промежуточное соединение 1b

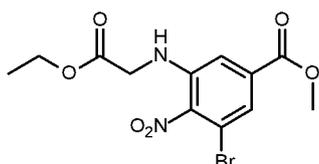
При  $-40^\circ\text{C}$  2,2-дигидроксиуксусную кислоту (85,61 г; 930 ммоль) в H<sub>2</sub>O (35 мл) каплями добавляли в раствор метил-3,4-диамино-5-бромбензоата (190 г; 775,28 ммоль) в MeOH (2 л). Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровали, промывали Et<sub>2</sub>O и высушивали в вакууме с получением 214 г (98%) смеси двух промежуточных соединений 1a и 1b (отношение ~85/15 с помощью <sup>1</sup>H ЯМР).

Альтернативный путь.

Раствор этилгликоля (6,6 мл; 66,1 ммоль; 50% в толуоле) добавляли в раствор метил-3,4-диамино-5-бромбензоата (8,1 г; 33,05 ммоль) в EtOH (150 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре появления конденсата в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме с получением 7,3 г (78%) смеси промежуточных соединений 1a и 1b.

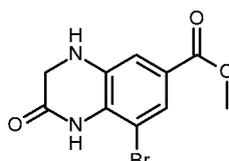
Альтернативное получение промежуточного соединения 1a.

Получение промежуточного соединения 1c



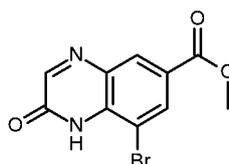
В раствор метил-3-бром-5-фтор-4-нитробензоата (2 г; 7,2 ммоль) и гидрохлорида сложного этилового эфира глицина (1,1 г; 7,9 ммоль) в DMA (20 мл) добавляли DIPEA (4,9 мл; 28,8 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 дней. Добавляли H<sub>2</sub>O и EtOAc. Органический слой экстрагировали, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния в вакууме с получением 3,3 г неочищенного промежуточного соединения. Очистку выполняли с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 20-45 мкм, 40 г, подвижная фаза: градиент от 100% гептана до 70% гептана, 30% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, смешивали и выпаривали с получением 2,1 г (81%) промежуточного соединения 1с.

Получение промежуточного соединения 1d



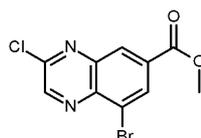
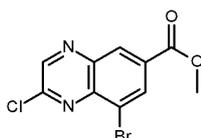
Промежуточное соединение 1с (200 мг; 0,55 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Добавляли олова(II) хлорида дигидрат (315 мг; 1,66 ммоль), смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч и охлаждали до к.т. Полученный в результате осадок фильтровали, промывали EtOH и высушивали (вакуум, 60°C, на протяжении ночи) с получением 90 мг (57%) промежуточного соединения 1d.

Получение промежуточного соединения 1a



В раствор промежуточного соединения 1d (90 мг; 0,32 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли марганца диоксид (110 мг; 1,26 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Снова добавляли марганца диоксид (55 мг; 0,63 ммоль) и раствор перемешивали на протяжении ночи при к.т. Смесь фильтровали через слой celite®, промывали с помощью DCM и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 58 мг (65%) промежуточного соединения 1a.

Получение промежуточного соединения 2a и промежуточного соединения 2b



Промежуточное соединение 2a

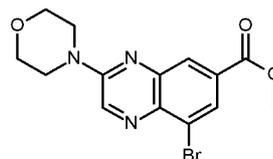
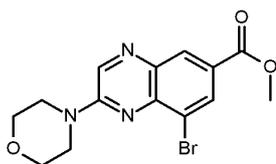
Промежуточное соединение 2b

Смесь промежуточного соединения 1a и 1b (85/15) (25 г; 75,07 ммоль) медленно добавляли в POCl<sub>3</sub> (300 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. POCl<sub>3</sub> выпаривали и DCM добавляли к остатку. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: от 9/1 петролейный эфир/EtOAc до 4/1 петролейный эфир/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 17 г (75%) промежуточного соединения 2a и 3 г (13%) промежуточного соединения 2b.

Альтернативный путь.

Смесь промежуточного соединения 1a (5 г; 17,7 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (75 мл) нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь выпаривали в вакууме и остаток поглощали ледяной водой и DCM. Смесь медленно подщелачивали 10% водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (2×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 4,89 г (92%, бежевого твердого вещества) промежуточного соединения 2a.

Получение промежуточного соединения 3a и промежуточного соединения 3b



Промежуточное соединение 3a

Промежуточное соединение 3b

Триэтиламин (95,4 мл; 660 ммоль) добавляли в смесь промежуточных соединений 1a и 1b (75 г; 132,47 ммоль) (отношение 1a/1b не определено) в THF (3 л) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем добавляли морфолин (55,8 мл; 634 ммоль) и бром-трис-пирролидино-фосфония гексафторфосфат (135,2 г; 290 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Растворитель выпаривали и остаток промывали H<sub>2</sub>O. Твердое вещество (желтое) фильтровали, промывали ACN, затем Et<sub>2</sub>O и высушивали в вакууме с получением 80 г (85%) смеси промежуточных соединений 3a и 3b (отношение ~4/1 с помощью <sup>1</sup>H ЯМР).

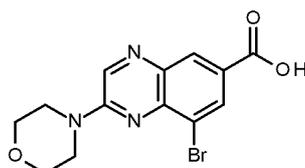
Альтернативный путь.

Смесь промежуточного соединения 2a (3,3 г; 10,94 ммоль) и морфолина (2,9 мл; 32,83 ммоль) в THF (50 мл) нагревали при температуре появления конденсата в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором (2×), затем водой, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением 3,7 г (95%) промежуточного соединения 3a.

Альтернативное получение промежуточного соединения 3a.

Промежуточное соединение 186 растворяли в дихлорметане (10 объемов) и добавляли диметилдибромгидантоин (0,8 эквивалента). После осуществления реакции при 30-40°C в течение 30 ч реакционную смесь промывали насыщенным раствором аммония хлорида и органическую фазу концентрировали с получением промежуточного соединения 3a в количественном выходе (78% чистота).

Получение промежуточного соединения 4

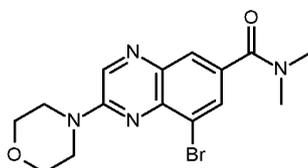


Раствор лития гидроксида моногидрата (5,96 г; 141,97 ммоль) в H<sub>2</sub>O (60 мл) добавляли в раствор смеси промежуточных соединений 3a и 3b (5/1) (10 г; 28,39 ммоль) в THF (200 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. При 0°C раствор медленно подкисляли 3н. водным раствором HCl и перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Осадок фильтровали, затем промывали водой и высушивали с получением 7,4 г (70%, желтое твердое вещество, 91% чистота, оцениваемая с помощью LC/MS) промежуточного соединения 4. М. Р.: > 260°C (по Кофлеру).

Альтернативный путь.

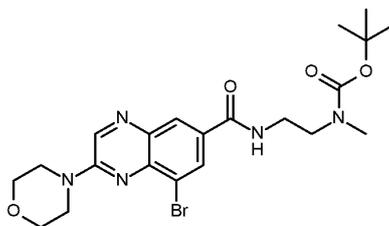
3М водный раствор NaOH (11,6 мл; 34,8 ммоль) добавляли в смесь промежуточных соединений 3a и 3b (4,08 г; 11,6 ммоль) в EtOH (60 мл) и THF (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. на протяжении ночи и выпаривали в вакууме. Остаток подкисляли 0,5н. водным раствором HCl с получением осадка. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, затем диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме с получением 3,86 г (99%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 4.

Получение промежуточного соединения 5



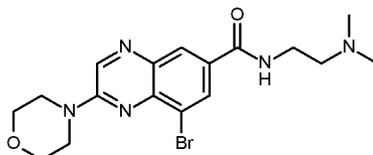
При 10°C НВТУ (10,7 г; 28,1 ммоль) добавляли порциями в смесь промежуточного соединения 4 (9,5 г; 28,1 ммоль), DIPEA (12,3 мл; 70,2 ммоль) и диметиламина (2М в THF) (21,1 мл; 42,1 ммоль) в DMF (180 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. на протяжении выходных. Раствор выливали в ледяную воду, экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Органический слой промывали солевым раствором (2×), затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали диэтиловым эфиром, фильтровали и высушивали с получением 9,5 г (93%) промежуточного соединения 5.

Получение промежуточного соединения 217



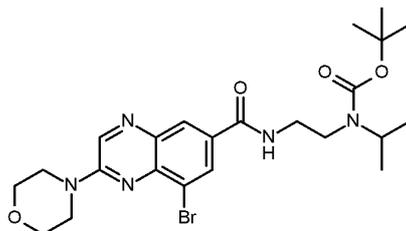
Промежуточное соединение 217 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 4 и сложного трет-бутилового эфира N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты в качестве исходных материалов (720 мг г; 49%).

Получение промежуточного соединения 237



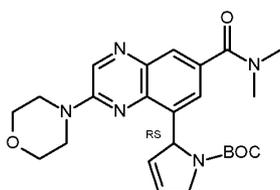
Промежуточное соединение 237 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 4 и N,N-диметилендиамин в качестве исходных материалов (420 мг; 70%).

Получение промежуточного соединения 238

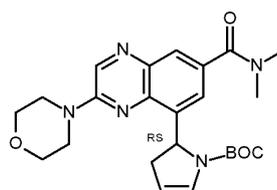


Промежуточное соединение 238 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 4 и сложного трет-бутилового эфира 2-аминоэтил)изопропилкарбаминовой кислоты в качестве исходных материалов (5,6 г; 81%).

Пример A2. Получение промежуточного соединения 6a и промежуточного соединения 6b



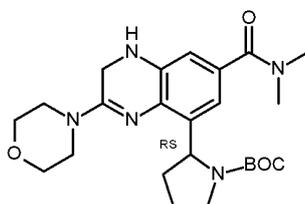
Промежуточное соединение 6a



Промежуточное соединение 6b

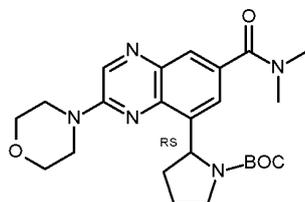
В закрытом сосуде смесь промежуточного соединения 5 (8 г; 21,9 ммоль), N-вос-2,3-дигидро-1H-пиррола (5,3 мл; 30,67 ммоль) и  $K_2CO_3$  (9,08 г; 65,71 ммоль) в безводном DMF (200 мл) дегазировали в атмосфере  $N_2$ . Добавляли  $PPh_3$  (1,15 г; 4,38 ммоль), затем  $Pd(OAc)_2$  (492 мг; 2,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $100^\circ C$  в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в  $H_2O$  и добавляли EtOAc. Смесь фильтровали через слой celite® и фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (12 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 120 г; градиент: от 0,1%  $NH_4OH$ , 96% DCM, 4% MeOH до 0,1%  $NH_4OH$ , 92% DCM, 8% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 6,2 г (62%, 50/50 с помощью LCMS) смеси промежуточных соединений 6a и 6b.

Получение промежуточного соединения 7



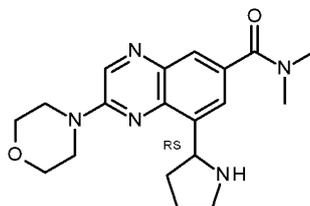
Смесь промежуточных соединений 6a и 6b (7 г; 15,43 ммоль) и оксида платины(IV) (713 мг; 3,09 ммоль) в EtOH (200 мл) гидрогенизировали при к.т. под давлением 1,2 бар H<sub>2</sub> в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой celite®, ополаскивали с помощью MeOH и фильтрат выпаривали с получением 6,8 г (97%) промежуточного соединения 7. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 8



Смесь промежуточного соединения 7 (6,8 г; 14,86 ммоль), марганца оксида (3,9 г; 44,58 ммоль) в DCM (150 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой celite®, ополаскивали с помощью MeOH и фильтрат выпаривали с получением 7 г (колич.) промежуточного соединения 8. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

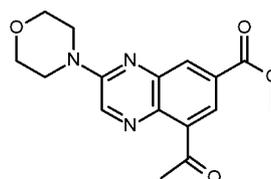
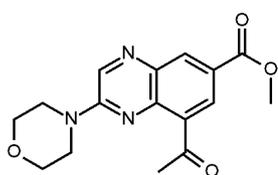
Получение промежуточного соединения 9



Эксперимент выполняли дважды с 3,5 г промежуточного соединения 8.

При 10°C HCl (4M в 1,4-диоксане) (9,6 мл; 38,41 ммоль) каплями добавляли в раствор промежуточного соединения 8 (3,5 г; 7,68 ммоль) в DCM (115 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Смесь поглощали с помощью DCM и ледяной воды, основность смеси повышали с помощью NH<sub>4</sub>OH и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Объединенные остатки (5,46 г, полученные из 2 экспериментов) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 120 г; подвижная фаза: 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 3,94 г (72%) промежуточного соединения 9.

Пример А3. Получение промежуточного соединения 10a и промежуточного соединения 10b



Промежуточное соединение 10a

Промежуточное соединение 10b

Добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (67,68 г; 187,40 ммоль) в раствор смеси промежуточных соединений 3a и 3b (60 г; 85,18 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (1,2 л) в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (3,59 г; 5,11 ммоль) и смесь снова продували N<sub>2</sub>. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. добавляли 3M водный раствор HCl и смесь перемешивали при к.т. в течение 40 мин. Смесь медленно подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и добавляли EtOAc. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой промывали солевым раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: от DCM/EtOAc 10/1 до DCM/EtOAc 8/1). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 10 г смеси промежуточного соединения 10a и промежуточного соединения 10b и 30,5 г (54%) промежуточного соединения 10a. 10 г смеси промежуточного соединения 10a и промежуточного соединения 10b дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: от DCM/EtOAc 10/1 до DCM/EtOAc 4/1). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,6 г (3%) промежуточного соединения 10b и 7 г смеси (промежуточного соединения 10a и промежуточного соединения 10b) (отношение 1/1 с помощью ЯМР).

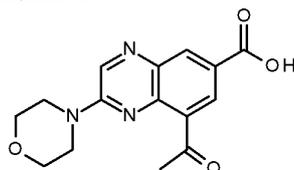
Альтернативное получение.

В раствор смеси промежуточных соединений 3a и 3b (75/25, оценивали с помощью LC/MS) (195 г, 554 ммоль) в DMSO (2000 мл) добавляли винилбутиловый эфир (166 г, 1661 ммоль) и TEA (400 мл, 2768

ммоль, 0,7 г/мл) в атмосфере  $N_2$ . Добавляли  $Pd(OAc)_2$  (12,4 г, 55 ммоль) и DPPP (45,6 г, 111 ммоль). Смесь снова продували  $N_2$  и нагревали до  $100^\circ C$  на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры  $HCl$  (3M, 1845 мл, 5536 ммоль) добавляли порциями в ледяной бане и смесь перемешивали в течение 1 ч. pH смеси доводили до 8 с помощью  $NaHCO_3$ . Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали этилацетатом (1000 мл), затем растворяли в  $CH_2Cl_2$  (1500 мл $\times$ 2) и фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором (500 мл), выпаривали с получением неочищенного желтого твердого вещества (200 г), главным образом содержащего промежуточное соединение 10a. Этот остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат=100%). Желаемые фракции собирали и растворитель концентрировали до сухого состояния в вакууме с получением 100 г (57%) промежуточного соединения 10a в виде желтого твердого вещества.

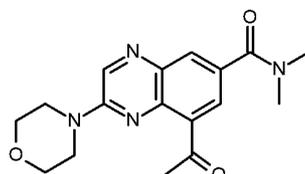
В качестве альтернативы, предыдущую реакцию также выполняли с использованием EtOH в качестве растворителя при температуре  $70^\circ C$ .

Получение промежуточного соединения 11



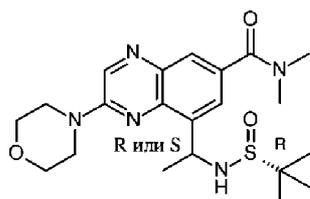
Промежуточное соединение 11 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 4, с применением промежуточного соединения 10a в качестве исходного материала. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 $\times$ ). Органические слои отделяли, промывали водой, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенное вещество поглощали диэтиловым эфиром, осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 3 г (63%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 11. Продукт применяли без очистки на следующей стадии. Альтернативный путь 1M водный раствор  $NaOH$  (89 мл; 89,0 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 10a (9,35 г; 29,7 ммоль) в THF (140 мл) и MeOH (140 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем выпаривали до сухого состояния в вакууме. Полученное твердое вещество медленно подкисляли 1N. водным раствором  $HCl$  и фильтровали. Фильтрационный осадок высушивали в вакууме, затем поглощали с помощью EtOH и выпаривали в вакууме с получением 8,90 г (колич., желтое твердое вещество) промежуточного соединения 11. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 12

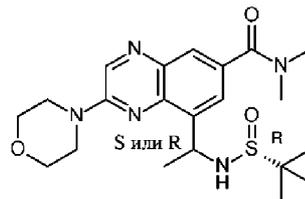


Промежуточное соединение 12 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 11 в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем выпаривали в вакууме. Остаток поглощали с помощью EtOAc и добавляли смесь насыщенного водного раствора  $NaHCO_3$  и воды (50/50). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (3 $\times$ ). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором солевого раствора (3 $\times$ ), высушивали над  $MgSO_4$ , отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Остаток (14,2 г, оранжевая пена) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 300 г; подвижная фаза: 30% гептана, 70% EtOAc/MeOH (9/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 7,80 г (80%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 12.

Пример A4. Получение промежуточного соединения 13a и промежуточного соединения 13b



Промежуточное соединение 13a

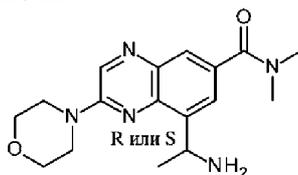


Промежуточное соединение 13b

Промежуточное соединение 12 (1,30 г; 3,96 ммоль) добавляли в раствор (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (1,44 г; 11,9 ммоль) и титана(IV) этоксида (4,98 мл; 23,8 ммоль) в THF (42 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали при температуре появления конденсата ( $70^\circ C$ ) в течение 18 ч. Затем

реакционную смесь охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$  и добавляли порциями  $\text{NaBH}_4$  (150 мг; 3,96 ммоль). Обеспечивали медленное нагревание смеси до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и медленно добавляли  $\text{MeOH}$  (барботирование смеси). Неочищенное вещество затем выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaCl}$  и фильтровали. Фильтрат и осадок ополаскивали с помощью  $\text{EtOAc}$  и фильтрат экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Остаток (2,30 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{SiOH}$  с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 80 г; подвижная фаза: 70% гептана, 30%  $i\text{PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (9/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (800 мг) объединяли с другой небольшой порцией (34 мг) и смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{SiOH}$  с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 100%  $\text{DCM}$  до 90%  $\text{DCM}$ , 10%  $i\text{PrOH}$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 260 мг (15%) промежуточного соединения 13a и 175 мг (10%) промежуточного соединения 13b (первый продукт элюировали с помощью хроматографии).

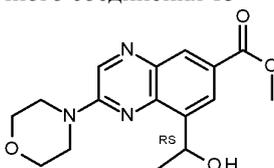
Получение промежуточного соединения 14



$\text{HCl}$  (4M в 1,4-диоксане) (192 мкл; 767 мкмоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 13a (334 мг; 767 мкмоль) в 1,4-диоксане (7,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь объединяли с другой порцией, полученной из реакции, выполняемой с 20 мг промежуточного соединения 13a, и подщелачивали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (3×). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (265 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{SiOH}$  с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 10 г; градиент: от 100%  $\text{DCM}$  до 90%  $\text{DCM}$ , 10% (9/1)  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 95 мг (37%, желтая пена) фракции 1 и 53 мг (21%, желтая пена) фракции 2. Фракцию 2 очищали с помощью ахиральной SFC (CHIRALPAK AD-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 75%  $\text{CO}_2$ , 25%  $\text{MeOH}$  (0,3%  $i\text{PrNH}_2$ )). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 37 мг (15%, желтая пленка) промежуточного соединения 14.

Фракцию 1 очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{SiOH}$  с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 10 г; градиент: от 100%  $\text{DCM}$  до 90%  $\text{DCM}$ , 10% (9/1)  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (желтую пену) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза: 75%  $\text{CO}_2$ , 25%  $\text{MeOH}$  (0,3%  $i\text{PrNH}_2$ )). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 59 мг (23%, бледно-желтая пленка) промежуточного соединения 14.

Пример A5. Получение промежуточного соединения 15



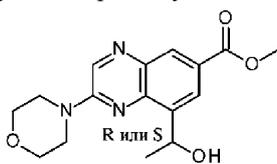
Церия(III) хлорид (8,2 г; 33,3 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 10a (10 г; 31,7 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (220 мл) и  $\text{DCM}$  (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и добавляли порциями  $\text{NaBH}_4$  (1,32 г; 34,9 ммоль) (барботирование смеси). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч 30 мин. Затем добавляли  $\text{DCM}$  и воду. Слои отделяли, водный слой экстрагировали с помощью  $\text{DCM}$  (2×) и объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Остаток (9,65 г) перекристаллизовывали с  $\text{MeOH}$  и диэтиловым эфиром. Осадок фильтровали и высушивали с получением 7,98 г (79%) промежуточного соединения 15.

Альтернативный путь.

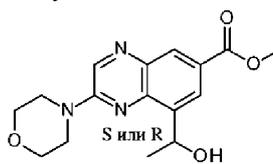
$\text{NaBH}_4$  (1,01 г; 26,6 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 10a (7,94 г; 22,2 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (140 мл) и  $\text{DCM}$  (70 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Смесь медленно гасили водой. Добавляли  $\text{DCM}$  и слои отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{DCM}$  (2×). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (7,9 г, оранжевое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{SiOH}$  с зернами правильной формы; 30 мкм; 300 г; градиент: от 70%  $\text{DCM}$ , 30%  $\text{EtOAc}$  до 30%  $\text{DCM}$ , 70%  $\text{EtOAc}$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (5,35 г, желтое твердое вещество) растирали в диэтиловом эфире и фильтровали с получением

4,95 г (70%, бледно-желтое твердое вещество) промежуточного соединения 15.

Получение промежуточного соединения 15a и промежуточного соединения 15b



Промежуточное соединение 15a



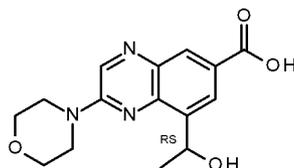
Промежуточное соединение 15b

Промежуточное соединение 15a и промежуточное соединение 15b получали после очистки с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK IC 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)) промежуточного соединения 15. Кристаллизация из ACN и диэтилового эфира давала 444 мг (22%) промежуточного соединения 15a (M.P.: 163°C, DSC) и 593 мг (30%) промежуточного соединения 15b (M.P.: 146°C, DSC).

Альтернативное получение промежуточного соединения 15b.

Промежуточное соединение 10a и (-)-В-хлордиизопинокамфеилборан (1,25 экв.) перемешивали в дихлорметане (10 объемов) при -35°C. После завершения превращения добавляли диэтилоламин (2,7 экв.) для удаления борных побочных продуктов. Смесь нагревали до появления конденсата в течение двух часов и образующееся твердое вещество фильтровали и отбрасывали. Фильтрат промывали дважды водой, концентрировали до 1-2 объемов и добавляли петролейный эфир. Твердое вещество фильтровали и повторно суспендировали метилтрет-изобутиловом эфире. Процедуру выполняли в масштабе 50 г, 200 г и 300 г промежуточного соединения 10a со средним выходом 93% (e.e.: 90%).

Получение промежуточного соединения 16



Промежуточное соединение 16 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 4, с применением промежуточного соединения 15 в качестве исходного материала. При 0°C раствор медленно подкисляли 3н. водным раствором HCl и перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Осадок фильтровали и высушивали с получением 1,4 г (39%) промежуточного соединения 16. Фильтрат экстрагировали с помощью DCM (2×). Органические слои объединяли, промывали водой, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением дополнительных 1,8 г (50%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 16. 2 порции объединяли с получением 3,2 г (89% общий выход) промежуточного соединения 16, которое непосредственно использовали в следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Альтернативный путь.

Промежуточное соединение 16 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 11 (альтернативное получение), с применением промежуточного соединения 15 в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. на протяжении ночи, затем выпаривали до сухого состояния в вакууме. Полученное твердое вещество медленно подкисляли 1н. водным раствором HCl и фильтровали на стеклянной фритте с получением 1,4 г (100%, грязно-белое твердое вещество) промежуточного соединения 16.

Получение промежуточного соединения 17



Промежуточное соединение 17 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 16 в качестве исходного материала. Остаток поглощали с помощью EtOAc и добавляли смесь насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и DCM/MeOH (9/1) (2×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остаток (2,1 г, оранжевое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы; 30 мкм; 80 г; градиент: 100% DCM до 30% DCM, 70% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 220 мг (14%, оранжевая пена, неочищенная с помощью ЯМР) промежуточного соединения 17 и 905 мг (59%, желтая пена) промежуточного соединения 17.

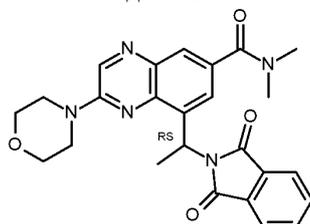
Альтернативный путь.

Промежуточное соединение 17 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15 (альтернативный путь), с применением промежуточного соединения 12 в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Смесь гасили водой и медленно нагревали до к.т. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×), затем DCM/MeOH (9/1) (2×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Остаток (1,68 г, бледно-желтая пена) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 50 г; элюент: от 100% DCM до 96% DCM, 4% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,29 г (79%, бледно-желтая пена) промежуточного соединения 17.

Альтернативный путь.

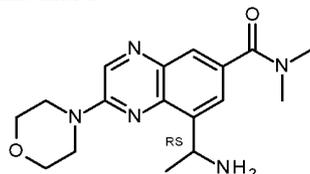
Промежуточное соединение 17 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15, с применением промежуточного соединения 12 в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Затем DCM и добавляли ледяную воду и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×) и объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Остаток поглощали диэтиловым эфиром, осадок фильтровали и высушивали с получением 1,73 г (87%) промежуточного соединения 17.

Пример А6. Получение промежуточного соединения 18



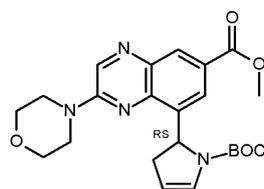
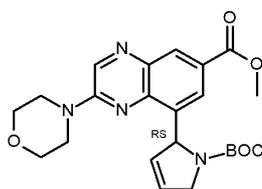
Добавляли фталимид (2,54 г; 17,3 ммоль), PPh<sub>3</sub> (4,53 г; 17,3 ммоль) и ди-трет-бутилазодикарбоксилат (3,97 г, 17,3 ммоль) в раствор промежуточного соединения 17 (3,80 г; 11,5 ммоль) в THF (110 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Затем смесь выпаривали в вакууме и остаток (16 г, оранжевая пена) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы; 30 мкм; 300 г; градиент: от 70% гептана, 30% EtOAc/MeOH (9/1) до 30% гептана, 70% EtOAc/MeOH (9/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 4,62 г (49%, бледно-коричневая пена) промежуточного соединения 18.

Получение промежуточного соединения 19



Добавляли гидразина моногидрат (1,50 мл; 24,5 ммоль) в суспензию промежуточного соединения 18 (2,35 г; 2,46 ммоль) в EtOH (24 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Твердое вещество ополаскивали EtOH и фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток (2,35 г, оранжевое твердое вещество) объединяли с другой порцией, полученной в результате реакции, проведенной с 2,27 г промежуточного соединения 18, и полученный в результате продукт разбавляли DCM/MeOH (9/1). Осадок фильтровали на стеклянной фритте, фильтрат выпаривали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы; 30 мкм; 200 г; градиент: от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH/NH<sub>4</sub>OH (9/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 835 мг (45%, коричневое масло) промежуточного соединения 19.

Пример А7. Получение промежуточного соединения 20а и промежуточного соединения 20b



Промежуточное соединение 20а

Промежуточное соединение 20b

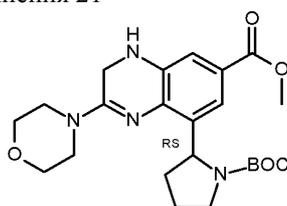
Смесь промежуточного соединения 20а и промежуточного соединения 20b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 6, с применением про-

межточного соединения 3а в качестве исходного материала. Остаток (3,2 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 80 г; элюент: 99% DCM, 1% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,9 г (79%) смеси промежуточного соединения 20а и промежуточного соединения 20b.

Альтернативный путь.

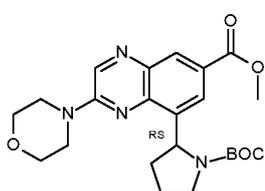
В закрытой лабораторной посуде смесь промежуточного соединения 3а и промежуточного соединения 3b (75/25) (10 г; 28,39 ммоль), N-вос-2,3-дигидро-1H-пиррол (6,86 мл; 39,75 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,8 г; 85,18 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) барботировали с N<sub>2</sub>. Затем добавляли PPh<sub>3</sub> (1,49 г; 5,68 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (640 мг; 2,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой декантировали, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (21 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 20-45 мкм; 450 г; подвижная фаза: 62% гептана, 3% MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH), 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 2,3 г (17%, неочищенное) промежуточного соединения 20а и 8,2 г (59%) промежуточного соединения 20а.

Получение промежуточного соединения 21

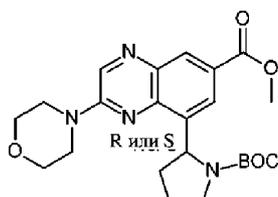


Промежуточное соединение 21 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 7, с применением промежуточного соединения 20а в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Промежуточное соединение 21 (11 г, 100%) непосредственно использовали без какой-либо дополнительной очистки в следующей стадии.

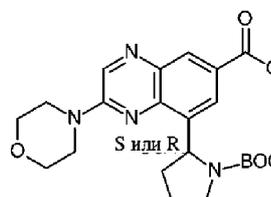
Получение промежуточного соединения 22а, промежуточного соединения 22b и промежуточного соединения 22с



Промежуточное  
соединение 22а



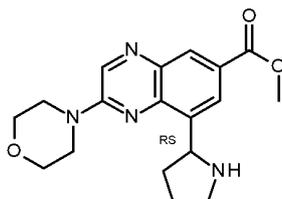
Промежуточное  
соединение 22b



Промежуточное  
соединение 22с

Промежуточное соединение 22а получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 8, с применением промежуточного соединения 21 в качестве исходного материала. Остаток (12 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 800 г; подвижная фаза: 99% DCM, 1% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением, соответственно, 3,7 г (31%) промежуточного соединения 22а и дополнительных 7,3 г (61%) промежуточного соединения 22а. Эту последнюю фракцию очищали с помощью хиральной SFC (Whelk 01 (S,S) 5 мкм; 250×21,1 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 3,45 г (29%) промежуточного соединения 22b и 3,38 г (28%) промежуточного соединения 22с.

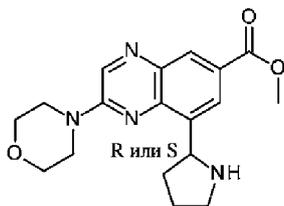
Получение промежуточного соединения 23



Промежуточное соединение 23 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 9, с применением промежуточного соединения 22а в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Смесь выливали в DCM и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>, затем экстрагировали с помощью DCM (3×). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали

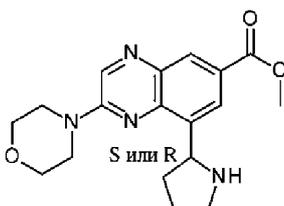
с помощью Et<sub>2</sub>O. Осадок фильтровали и высушивали с получением 3,5 г (90%) промежуточного соединения 23.

Получение промежуточного соединения 24



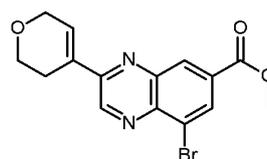
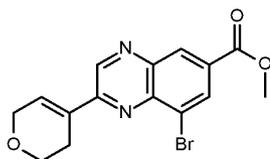
Промежуточное соединение 24 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 23, с применением промежуточного соединения 22b в качестве исходного материала. Получали 8,4 г (88%) промежуточного соединения 24.

Получение промежуточного соединения 25



Промежуточное соединение 25 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 23, с применением промежуточного соединения 22c в качестве исходного материала. Получали 21,68 г (75%) промежуточного соединения 25.

Пример А8. Получение промежуточного соединения 26a и промежуточного соединения 26b

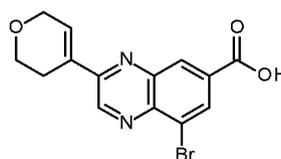
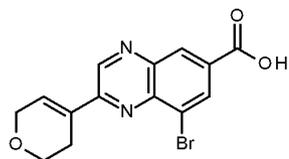


Промежуточное соединение 26a

Промежуточное соединение 26b

В сосуде Шленка смесь промежуточного соединения 2a (4,0 г; 13,27 ммоль), 3,6-дигидро-2H-пирани-4-бороновой кислоты сложного пинаколового эфира (3,34 г; 15,92 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8,45 г; 39,80 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и H<sub>2</sub>O (8 мл) осторожно дегазировали в вакууме и опять заполняли N<sub>2</sub> (3×). Затем добавляли Pd·Cl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (0,54 г; 0,66 ммоль). Смесь осторожно дегазировали в вакууме и опять заполняли с помощью N<sub>2</sub> (3×), а затем перемешивали при 80°C в течение 8 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью DCM и фильтровали через слой celite®. Фильтрат выпаривали под вакуумом. Остаток (коричневый) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы; 30 мкм; 200 г; элюент: от 100% DCM до 85% DCM, 15% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель концентрировали до осаждения. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 2,7 г (58%, бежевое твердое вещество) смеси промежуточных соединений 26a и 26b (92/8, оценивали с помощью <sup>1</sup>H ЯМР). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением дополнительно 455 мг (10%, бледно-коричневое твердое вещество) смеси промежуточных соединений 26a и 26b (80/20, оценивали с помощью <sup>1</sup>H ЯМР).

Получение промежуточного соединения 27a и промежуточного соединения 27b



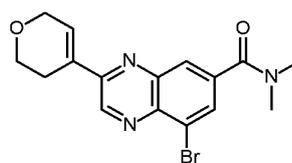
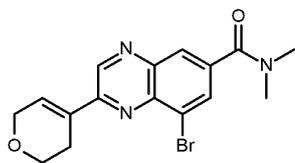
Промежуточное соединение 27a

Промежуточное соединение 27b

В круглодонной колбе при 0°C в смесь промежуточных соединений 26a и 26b (2,7 г; 7,35 ммоль; 92/8) в EtOH (50 мл) и THF (50 мл) добавляли 1M водный NaOH (14,7 мл, 14,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и обеспечивали достижение к.т. за 1 ч. Добавляли дополнительное количество THF (20 мл) и EtOH (20 мл) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривали. Полученный в результате остаток разбавляли водой и подкисляли 1M водным раствором HCl до pH 2. Водный слой экстрагировали смесью DCM/MeOH (9/1, 7×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 2,27 г (92%, бежевое твердое вещество) смеси промежуточных соединений 27a и 27b

(93/7, оценивали с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР).

Получение промежуточного соединения 28a и промежуточного соединения 28b

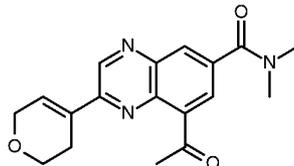


Промежуточное соединение 28a

Промежуточное соединение 28b

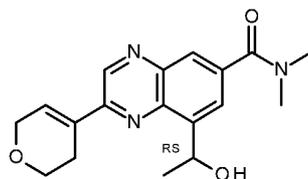
Смесь промежуточных соединений 28a и 28b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением смеси промежуточных соединений 27a и 27b в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Остаток (6,6 г) смешивали с неочищенным веществом, полученным в результате реакции, проведенной с 380 мг смеси промежуточных соединений 27a и 27b (~85/15, оценивали с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР), и полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы; 30 мкм; 200 г; подвижная фаза: от 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (4,03 г, липкое желтое твердое вещество) высушивали в вакууме в течение 16 ч с получением 3,40 г (желтое липкое твердое вещество), которое растирали в Et<sub>2</sub>O (~10 мл). Надосадочную жидкость удаляли и твердое вещество снова растирали с Et<sub>2</sub>O (~10 мл). Супернатант удаляли и твердое вещество высушивали с получением 3,24 г (желтое твердое вещество, неочищенное) смеси промежуточных соединений 28a и 28b (92/8, оценивали с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР). Продукт применяли без дальнейшей очистки для следующей стадии.

Пример A9. Получение промежуточного соединения 29



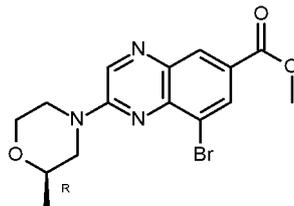
Промежуточное соединение 29 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 10, с применением промежуточного соединения 28 в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы; 30 мкм; 200 г; градиент: от 99% DCM, 1% iPrOH до 95% DCM, 5% iPrOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 969 мг (40%, прозрачное оранжевое твердое вещество) промежуточного соединения 29.

Получение промежуточного соединения 30



Промежуточное соединение 30 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15, с применением промежуточного соединения 29 в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 24 г; подвижная фаза: от 50% гептана, 5% MeOH, 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 600 мг (73%) промежуточного соединения 30.

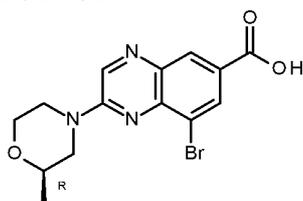
Пример A10. Получение промежуточного соединения 31



(R)-2-метилморфолина гидрохлорид (1,53 г; 11,11 ммоль) и триэтиламин (3,09 мл; 22,22 ммоль) добавляли в раствор промежуточных соединений 2a и 2b (67/23) (5 г; 11,11 ммоль) в THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и фильтрационный осадок промывали с помощью EtOAc. Фильтрат выпаривали в вакууме и остаток (6,52 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 200 г; подвижная фаза: от 100% DCM до 70% DCM, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и раствори-

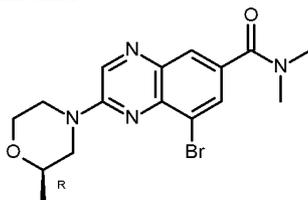
тель выпаривали с получением 2,61 г (59%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 31.

Получение промежуточного соединения 32



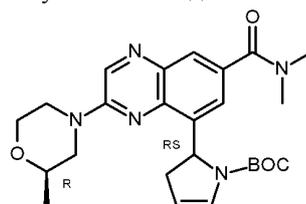
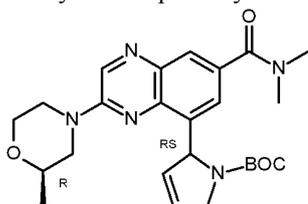
Промежуточное соединение 32 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 4, с применением промежуточного соединения 31 в качестве исходного материала (2,06 г, 90%, желтое твердое вещество).

Получение промежуточного соединения 33



Промежуточное соединение 33 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 32 в качестве исходного материала (1,97 г, колич., оранжевая пена).

Получение промежуточного соединения 34a и промежуточного соединения 34b

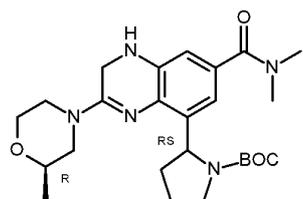


Промежуточное соединение 34a

Промежуточное соединение 34b

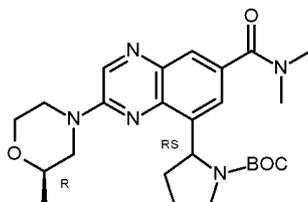
Смесь промежуточных соединений 34a и 34b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 6, с применением промежуточного соединения 33 и N-boc-2,3-дигидро-1H-пиррола в качестве исходного материала (1,88 г, 82%, желтая пена).

Получение промежуточного соединения 35



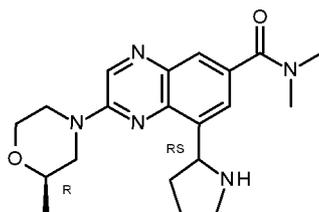
Промежуточное соединение 35 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 7, с применением смеси промежуточных соединений 34a и 34b в качестве исходного материала (1,76 г, 93%, зеленая пена).

Получение промежуточного соединения 36



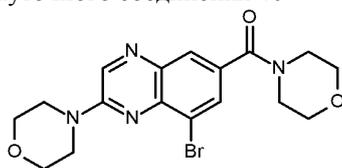
Промежуточное соединение 36 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 8, с применением промежуточного соединения 35 в качестве исходного материала (1,79 г, 100%, желтая пена).

Получение промежуточного соединения 37



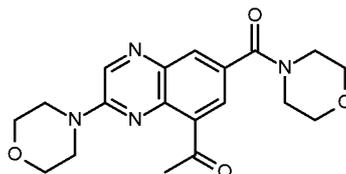
HCl (4M в 1,4-диоксане) (4,67 мл; 18,68 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 36 (1,79 г; 3,74 ммоль) в 1,4-диоксане (37 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и выпаривали в вакууме. Остаток поглощали с помощью DCM и воды. Основность водного слоя медленно повышали с помощью NaHCO<sub>3</sub> (твердого). Слои отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×) и с помощью DCM/MeOH (9/1) (2×). Объединенный органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (1,32 г, оранжевая пена) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 50 г; градиент: от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH (+5% NH<sub>4</sub>OH)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,08 г (77%, желтая пена) промежуточного соединения 37.

Пример A11. Получение промежуточного соединения 40



Промежуточное соединение 40 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 4 и морфолина в качестве исходного материала (1,61 г, 84%).

Получение промежуточного соединения 41

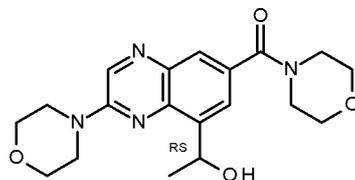


Промежуточное соединение 41 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 10, с применением промежуточного соединения 40 в качестве исходного материала (1,28 г, 87%).

Альтернативный путь.

Промежуточное соединение 41 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 11 и морфолина в качестве исходного материала (2,6 г, 85%).

Получение промежуточного соединения 42

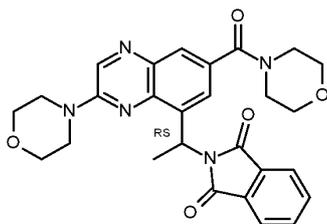


Промежуточное соединение 42 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15, с применением промежуточного соединения 41 в качестве исходного материала (1 г, 83%).

Альтернативный путь.

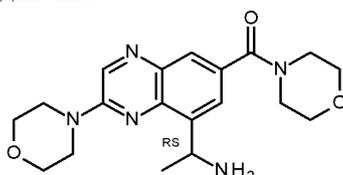
Промежуточное соединение 42 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 16 и морфолина в качестве исходного материала (3 г, 76%).

Пример A12. Получение промежуточного соединения 43



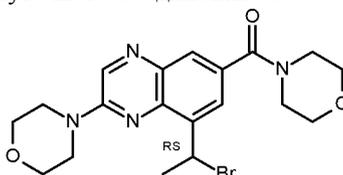
Промежуточное соединение 43 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 18, с применением промежуточного соединения 42 и фталимида в качестве исходного материала (386 мг, 79%).

Получение промежуточного соединения 44



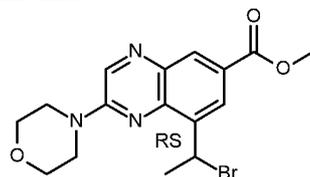
Промежуточное соединение 44 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 19, с применением промежуточного соединения 43 и гидразина моногидрата в качестве исходного материала (152 мг, 53%).

Пример A13. Получение промежуточного соединения 45



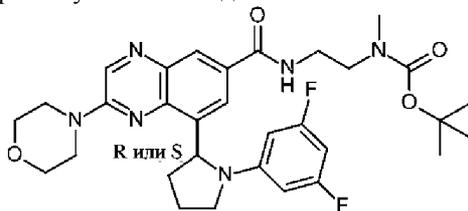
В закрытой пробирке при 10°C фосфора трибромид (0,67 мл; 7,05 ммоль) каплями добавляли в раствор промежуточного соединения 42 (1,75 г; 4,70 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Осадок фильтровали, промывали с помощью Et<sub>2</sub>O и высушивали с получением 1,5 г (62%) промежуточного соединения 45.

Получение промежуточного соединения 87



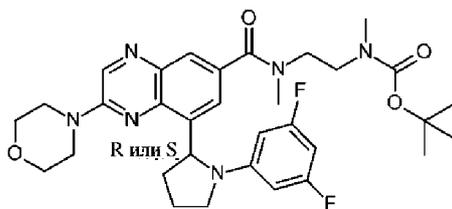
Промежуточное соединение 87 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 45, с применением промежуточного соединения 15 в качестве исходного материала (3,3 г, 57%).

Пример A14. Получение промежуточного соединения 49



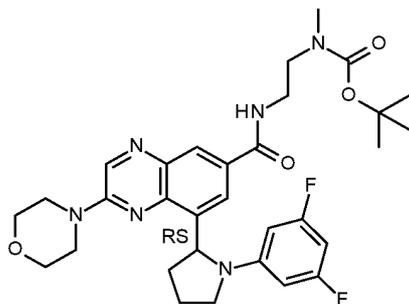
В атмосфере добавляли N<sub>2</sub> N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты сложный трет-бутиловый эфир (108 мкл; 0,59 ммоль) в раствор соединения 251 (130 мг; 0,30 ммоль), HBTU (22 4 мг; 0,59 ммоль) и DIPEA (305 мкл; 1,77 ммоль) в DMF (4 мл) при к.т. Раствор перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Раствор выливали в ледяную воду. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (190 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 24 г; подвижная фаза: 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 150 мг (85%) промежуточного соединения 49.

Получение промежуточного соединения 50



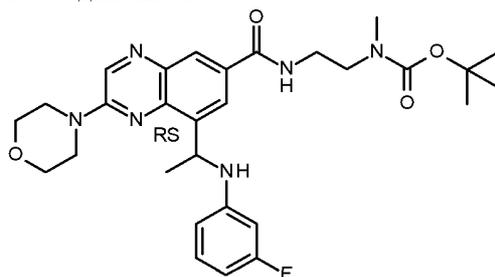
Промежуточное соединение 50 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 49, с применением соединения 251 и сложного N-метил-N-[2-(метиламино)этил]-1,1-диметилэтилового эфира карбаминовой кислоты в качестве исходного материала (450 мг, >100%).

Получение промежуточного соединения 85



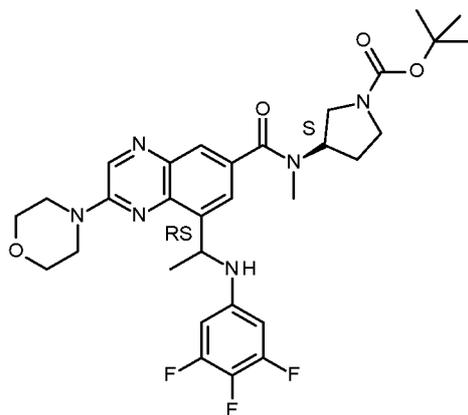
Промежуточное соединение 85 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 49, с применением соединения 62 и сложного трет-бутилового эфира N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты в качестве исходных материалов (193 мг, 71%).

Получение промежуточного соединения 187



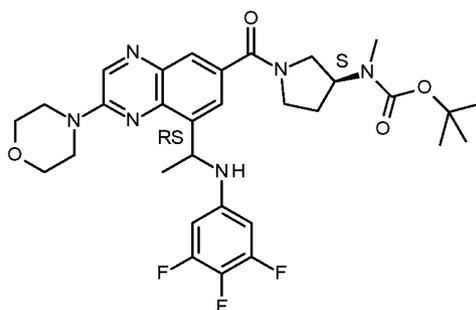
Промежуточное соединение 187 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 49, с применением соединения 263 в качестве исходного материала (1,17 г, применяли без очистки для следующей стадии).

Получение промежуточного соединения 188



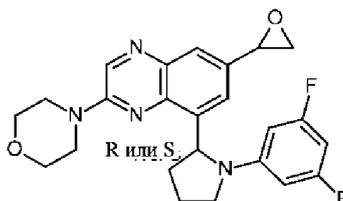
Промежуточное соединение 188 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 49, с применением соединения 170 и (S)-трет-бутил-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата в качестве исходных материалов (1,02 г; 44% чистоты, оценивали с помощью LC/MS).

Получение промежуточного соединения 189



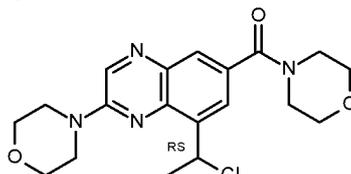
Промежуточное соединение 189 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 49, с применением соединения 170 и (S)-3-(N-Вос-N-метиламино)пирролидина в качестве исходных материалов (760 мг, применяли без очистки).

Пример A15. Получение промежуточного соединения 51



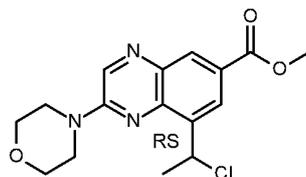
Натрия гидрид (71 мг; 1,77 ммоль) добавляли в раствор триметилсульфония йодида (361 мг; 1,77 ммоль) в THF (10 мл) при к.т. В потоке N<sub>2</sub>. Через 1 ч при 50°C по каплям добавляли раствор соединения 250 (500 мг; 1,18 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток (650 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50 г; подвижная фаза: 98% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 450 мг (87%) промежуточного соединения 51.

Пример A16. Получение промежуточного соединения 52



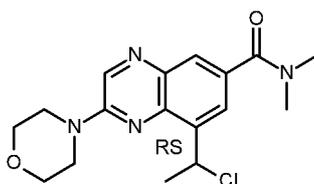
При 10°C добавляли тионилхлорид (0,39 мл; 5,37 ммоль) в раствор промежуточного соединения 42 (1 г; 2,69 ммоль) в DCM (20 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор перемешивали при 10°C в течение 4 ч. Смесь выпаривали с получением 1,05 г (100%) промежуточного соединения 52. Неочищенное промежуточное соединение непосредственно применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 105



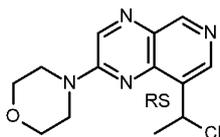
Промежуточное соединение 105 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 52, с применением промежуточного соединения 15 в качестве исходного материала (15 г).

Получение промежуточного соединения 119



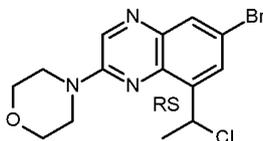
Промежуточное соединение 119 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 52, с применением промежуточного соединения 17 в качестве исходного материала (1 г, >100%). Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 139



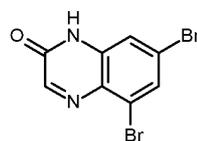
Промежуточное соединение 139 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 52, с применением промежуточного соединения 138 в качестве исходного материала (370 мг, колич.). Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 145



Промежуточное соединение 145 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 52, с применением промежуточного соединения 56 в качестве исходного материала (9 г, колич.). Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Пример A17. Получение промежуточного соединения 53a и промежуточного соединения 53b

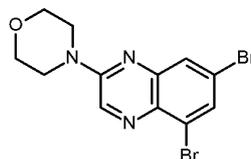
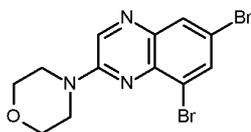


Промежуточное соединение 53a

Промежуточное соединение 53b

Смесь промежуточного соединения 53a и промежуточного соединения 53b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 1a, с применением 3,5-дибром-1,2-бензолдиаминa и 2,2-дигидроксиуксусной кислоты в качестве исходного материала (59 г, 90%).

Получение промежуточного соединения 54a и промежуточного соединения 54b

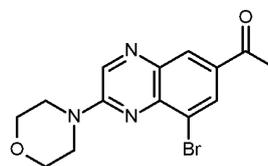
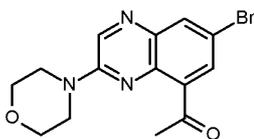


Промежуточное соединение 54a

Промежуточное соединение 54b

Смесь промежуточного соединения 54a и промежуточного соединения 54b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 3a, с применением смеси промежуточных соединений 54a и 54b и морфолина в качестве исходного материала (41,5 г, 92%).

Получение промежуточного соединения 55a и промежуточного соединения 55b



Промежуточное соединение 55a

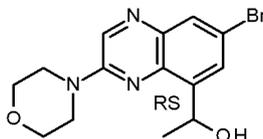
Промежуточное соединение 55b

Эксперимент выполняли дважды с одинаковым количеством (15 г; 40,2 ммоль) смеси промежуточных соединений 54a и 54b.

В реакторе Шленка раствор смеси промежуточных соединений 54a и 54b (15 г; 40,2 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)олова (14,9 мл; 44,2 ммоль) в 1,4-диоксане (400 мл) дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,32 г; 2,01 ммоль), смесь дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub> и нагревали при 100°C в течение ночи. Затем еще добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,32 г; 2,01 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub> и нагревали при 100°C в течение 24 ч. Смесь гасили 1M водным раствором HCl (120 мл) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Основность полученной в результате раствора повышали твердым NaHCO<sub>3</sub>. 2 порции объединяли и фильтровали через слой celite®. Фильтратный осадок промывали водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в Et<sub>2</sub>O и фильтровали. Осадок (23 г, желтое твердое вещество) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 330+220 г; градиент: 63% гептана, 35% EtOAc,

2% MeOH). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали. Остаток (15 г, бледно-желтое твердое вещество) дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм; 450 г; подвижная фаза: 99,5% DCM, 0,5% MeOH) и затем с помощью ахиральной SFC (CHIRALPAK IC 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 45% CO<sub>2</sub>, 55% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>) (7,3% DCM)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2,7 г (9%, бледно-желтое твердое вещество) промежуточного соединения 54a, 3,0 г (11%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 55a и 1,06 г (3%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 55b.

Получение промежуточного соединения 56

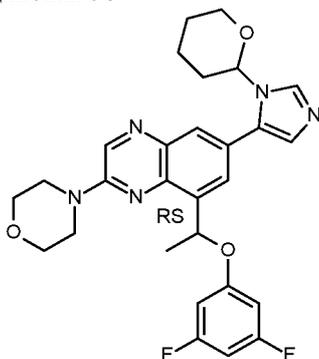


Промежуточное соединение 56 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15, с применением промежуточного соединения 55a в качестве исходного материала (200 мг, 99%).

Альтернативный путь.

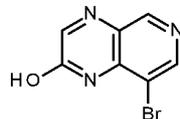
Промежуточное соединение 56 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15 (альтернативный путь), с применением промежуточного соединения 55a в качестве исходного материала (396 мг, 54%).

Получение промежуточного соединения 58



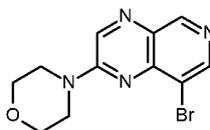
Раствор соединения 277 (282 мг; 0,63 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазола (226 мг; 0,81 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (173 мг; 1,25 ммоль) в 1,4-диоксане (4,27 мл) и воде (0,64 мл) дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли Pd·Cl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (51 мг; 62,6 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение ночи. Полученную в результате суспензию гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 12 г; градиент: от 100% гептана до 90% EtOAc, 10% MeOH (+5% NH<sub>4</sub>OH)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 127 мг (39%, коричневое масло) промежуточного соединения 58.

Пример A18. Получение промежуточного соединения 59



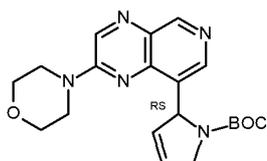
Промежуточное соединение 59 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 1a, с применением промежуточного соединения 5-бром-3,4-пиридиндиамина и раствора этилглиоксалата (50% в толуоле) в качестве исходных материалов (53,5 г, 47%).

Получение промежуточного соединения 60

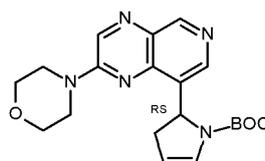


Промежуточное соединение 60 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 3a, с применением промежуточного соединения 59 и морфолина в качестве исходных материалов (30 г, 44%).

Получение промежуточного соединения 61a и промежуточного соединения 61b



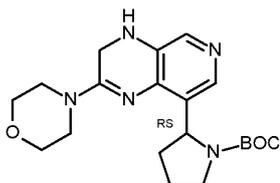
Промежуточное соединение 61a



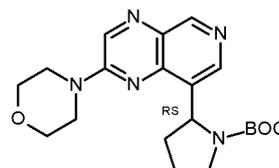
Промежуточное соединение 61b

Смесь промежуточных соединений 61a и 61b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 6a и промежуточного соединения 6b, с применением промежуточного соединения 60 и N-вос-2,3-дигидро-1H-пиррола в качестве исходных материалов (800 мг, 62%).

Получение промежуточного соединения 62a и промежуточного соединения 62b



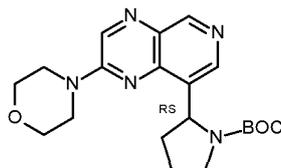
Промежуточное соединение 62a



Промежуточное соединение 62b

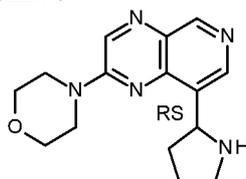
Смесь промежуточных соединений 62a и 62b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 7, с применением смеси промежуточных соединений 61a и 61b и оксида платины(IV) в качестве исходных материалов при атмосферном давлении в течение 3 ч (750 мг, колич.).

Получение промежуточного соединения 63



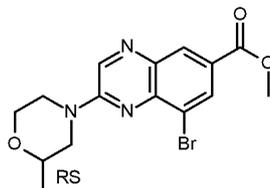
Промежуточное соединение 63 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 8, с применением смеси промежуточных соединений 62a и 62b и марганца оксида в качестве исходных материалов (623 мг, 83%).

Получение промежуточного соединения 64



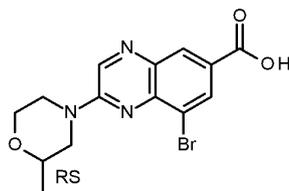
Промежуточное соединение 64 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 9, с применением промежуточного соединения 63 в качестве исходного материала (300 мг, 65%).

Пример A19. Получение промежуточного соединения 65



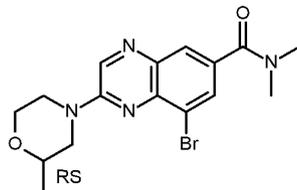
Промежуточное соединение 65 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 3a, с применением промежуточного соединения 2a и 2-метилморфолина в качестве исходных материалов (1,58 г, 81%, желтое твердое вещество).

Получение промежуточного соединения 66



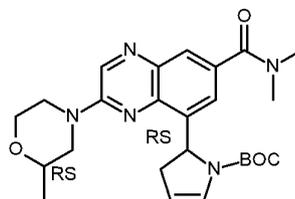
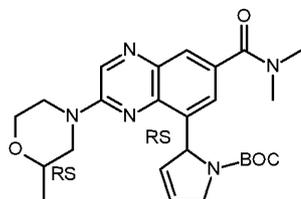
Промежуточное соединение 36 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 4, с применением промежуточного соединения 65 в качестве исходного материала (1,39 г, 92%, желтое твердое вещество).

Получение промежуточного соединения 67



Промежуточное соединение 67 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 66 в качестве исходного материала (1,43 г, 96%, желтая пена).

Получение промежуточного соединения 68a и промежуточного соединения 68b

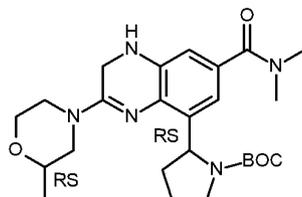


Промежуточное соединение 68a

Промежуточное соединение 68b

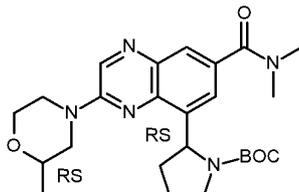
Смесь промежуточных соединений 68a и 68b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 6, с применением промежуточного соединения 67 и N-*boc*-2,3-дигидро-1H-пиррола в качестве исходных материалов (370 мг, 81%, желтое масло).

Получение промежуточного соединения 69



Смесь промежуточных соединений 68a и 68b (370 мг; 0,79 ммоль) и оксида платины(IV) (37 мг; 0,16 ммоль) в MeOH (4 мл) и THF (4 мл) гидрогенизировали при к.т. под давлением 1 бар H<sub>2</sub> в течение 16 ч. Затем еще добавляли оксид платины(IV) (18 мг; 0,08 ммоль) и смесь гидрогенизировали при к.т. под давлением 1 бар H<sub>2</sub> в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой celite® и ополаскивали с помощью MeOH. Фильтрат объединяли с другой порцией из 30 мг промежуточных соединений 68a и 68b и выпаривали с получением 355 мг (82%) промежуточного соединения 69. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 70



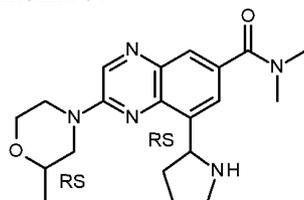
Промежуточное соединение 70 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 8, с применением промежуточного соединения 69 в качестве исходного материала (279 мг, 79%, желтая пена).

Альтернативный путь.

Добавляли втор-бутиллитий (1,3M в THF) (2,29 мл; 2,97 ммоль) в раствор N-*Boc*-пирролидина (521 мкл; 2,97 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (446 мкл; 2,97 ммоль) в THF (3,72 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>

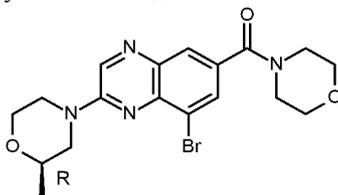
при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Раствор перемешивали 1 ч 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Медленно добавляли цинка хлорид (2М в Me-TNF) (1,49 мл; 2,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем 1 ч при к.т. Добавляли промежуточное соединение 67 (600 мг; 1,49 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (13 мг; 0,06 ммоль) и три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (35 мг; 0,12 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Смесь объединяли с другой порцией, полученной в результате реакции, проведенной с 500 мг промежуточного соединения 67. Смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (2,2 г, оранжевое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{SiOH}$  с зернами правильной формы 30 мкм; 80 г; градиент: от 80% DCM, 20% EtOAc до 100% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 156 мг (12%, желтая пена) промежуточного соединения 70.

Получение промежуточного соединения 71



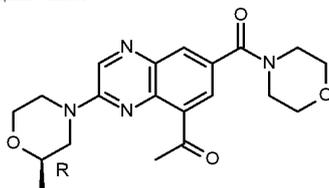
Промежуточное соединение 71 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 37, с применением промежуточного соединения 70 в качестве исходного материала (157 мг, 69%, оранжевое масло).

Пример A20. Получение промежуточного соединения 74



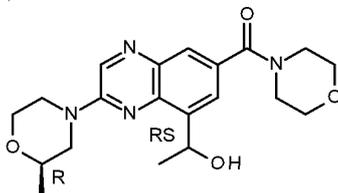
Промежуточное соединение 74 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 32 и (R)-2-метилморфолина в качестве исходных материалов (2,76 г, колич.). Продукт непосредственно применяли без какой-либо очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 75



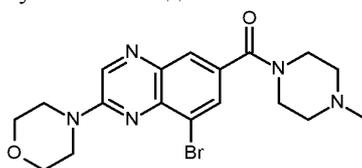
Промежуточное соединение 75 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 10a, с применением промежуточного соединения 74 в качестве исходного материала (316 мг, 74%).

Получение промежуточного соединения 76



Промежуточное соединение 76 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15, с применением промежуточного соединения 75 в качестве исходного материала (81 мг, 67%).

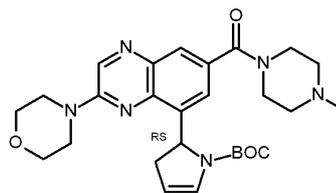
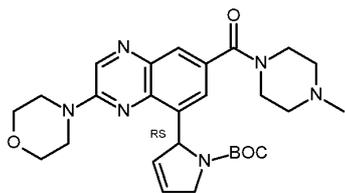
Пример A21. Получение промежуточного соединения 77



Промежуточное соединение 77 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 4 и 1-метилпипера-

зина в качестве исходных материалов (1,6 г, 86%).

Получение промежуточного соединения 78a и промежуточного соединения 78b

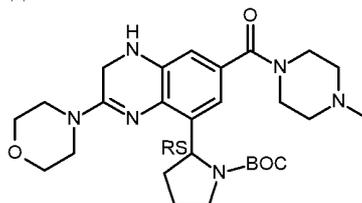


Промежуточное соединение 78a

Промежуточное соединение 78b

Смесь промежуточного соединения 78a и 78b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточных соединений 6a и 6b, с применением промежуточного соединения 77 и N-вос-2,3-дигидро-1H-пиррола в качестве исходных материалов (1,2 г, 62%, соотношение определяли с помощью <sup>1</sup>H ЯМР: 65/35).

Получение промежуточного соединения 79



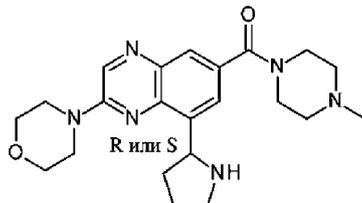
Промежуточное соединение 79 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 7, с применением смеси промежуточных соединений 78a и 78b в MeOH в качестве исходных материалов (1,2 г, колич.).

Получение промежуточного соединения 80a, промежуточного соединения 80b и промежуточного соединения 80c



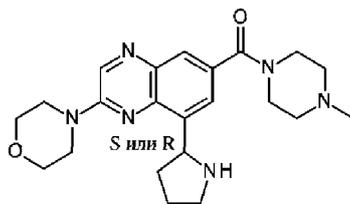
Смесь промежуточного соединения 79 (1,2 г; 2,34 ммоль), марганца оксида (0,61 г; 7,02 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой celite®, ополаскивали с помощью MeOH и фильтрат выпаривали. Остаток (1,1 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 50 г; подвижная фаза: 40% гептана, 10% MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH), 50% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,58 г (48%) промежуточного соединения 80a. Рацемический продукт очищали с помощью хиральной SFC (Whelk 01 (S,S) 5 мкм, 250×21,1 мм; подвижная фаза: 45% CO<sub>2</sub>, 55% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 265 мг (22%) промежуточного соединения 80b и 265 мг (22%) промежуточного соединения 80c.

Получение промежуточного соединения 81



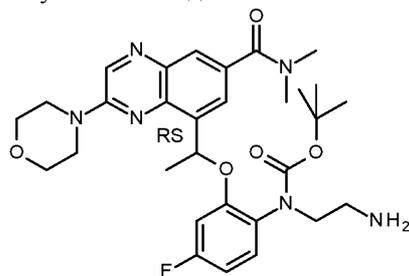
Промежуточное соединение 81 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 9, с применением промежуточного соединения 80b в качестве исходного материала (100 мг, 47%).

Получение промежуточного соединения 82



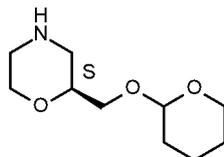
Промежуточное соединение 82 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 9, с применением промежуточного соединения 80с в качестве исходного материала (120 мг, 56%).

Пример A22. Получение промежуточного соединения 86



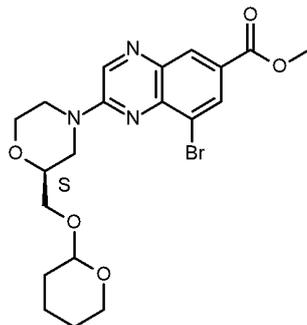
В закрытой пробирке смесь соединения 78 (290 мг; 0,57 ммоль), N-вос-1,2-диаминоэтана (179 мкл; 1,13 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (554 мг; 1,70 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (2,76 мл) осторожно дегазировали в вакууме и опять заполняли  $\text{N}_2$ . Добавляли предкатализатор Brettphos первого поколения (23 мг; 0,03 ммоль) и BrettPhos (6 мг; 0,01 ммоль). Реакционную смесь осторожно дегазировали в вакууме, опять заполняли  $\text{N}_2$  и нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. добавляли предкатализатор Brettphos первого поколения (23 мг; 0,03 ммоль) и BrettPhos (6 мг; 0,01 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в вакууме, опять заполняли  $\text{N}_2$  и нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. смесь объединяли с порцией, полученной в результате реакции, проведенной с 40 мг соединения 78. Неочищенное вещество разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой celite®. Фильтрат выпаривали в вакууме до сухого состояния. Остаток (758 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 40 г; градиент: от 85% гептана, 13,5% EtOAc, 1,5% MeOH до 50% гептана, 45% EtOAc, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (309 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы; 40 г; подвижная фаза: 53% гептана, 7% MeOH (+10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 180 мг (55%, бледно-желтая пена) промежуточного соединения 86.

Пример A23. Получение промежуточного соединения 88



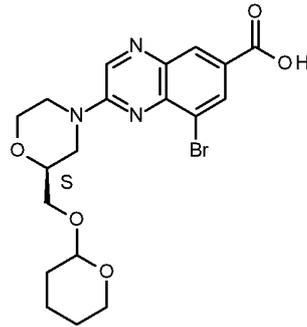
Пиридиния п-толуолсульфонат (409 мг; 1,63 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (2,98 мл; 32,6 ммоль) добавляли в раствор (S)-2-гидроксиметилморфолина гидрохлорида (2,5 г; 16,28 ммоль) в DCM (160 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и слои отделяли. Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением 2,29 г (70%, желтое масло) промежуточного соединения 88.

Получение промежуточного соединения 89



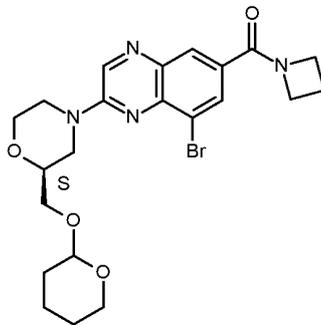
Промежуточное соединение 89 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 31, с применением промежуточного соединения 2а и промежуточного соединения 88 в качестве исходных материалов (1,42 г, 92%, желтые кристаллы)

Получение промежуточного соединения 90



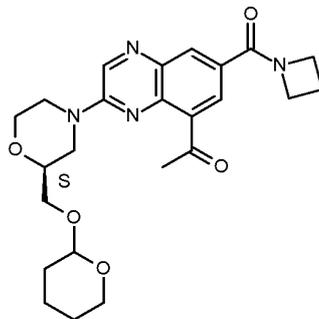
Промежуточное соединение 90 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 11, с применением промежуточного соединения 89 в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме и остаток медленно подкисляли 10% водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Затем добавляли DCM и слои отделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и продукт экстрагировали с помощью DCM/MeOH (9/1) (3×). Объединенный органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 1,5 г (желтое твердое вещество) промежуточного соединения 90.

Получение промежуточного соединения 91



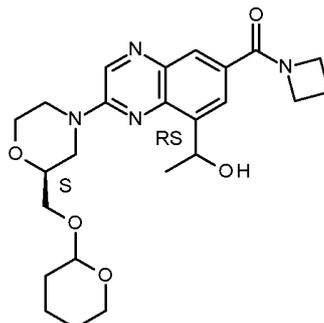
Промежуточное соединение 81 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 90 и азетидина гидрохлорида в качестве исходных материалов (407 мг, 55%, желтая пена).

Получение промежуточного соединения 92



Промежуточное соединение 92 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 10a, с применением промежуточного соединения 91 в качестве исходного материала (110 мг, 33%, желтое масло).

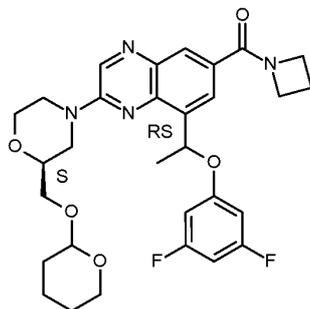
Получение промежуточного соединения 93



Промежуточное соединение 93 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для

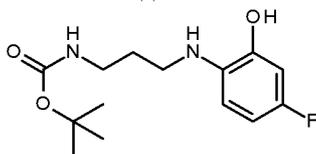
синтеза промежуточного соединения 15 (альтернативный путь), с применением промежуточного соединения 92 в качестве исходного материала (116 мг, бледно-желтая пена).

Получение промежуточного соединения 94



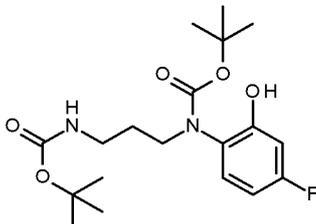
Промежуточное соединение 94 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 247, с применением промежуточного соединения 93 и 3,5-дифторфенола в качестве исходных материалов (46 мг, 34%, бесцветное масло).

Пример A24. Получение промежуточного соединения 95



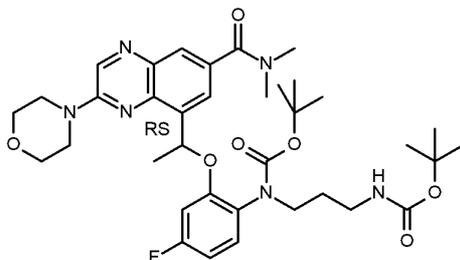
Добавляли трет-бутил-3-аминопропилкарбамат (1,31 мл; 7,49 ммоль) в раствор 4-фтор-2-гидроксибензальдегида (1 г; 7,14 ммоль) в MeOH (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем натрия добавляли порциями борогидрид (540 мг; 14,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч 30 мин. Смесь медленно гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Смесь выпаривали в вакууме и остаток поглощали с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (2,25 г, бледно-желтое масло) растирали в Et<sub>2</sub>O и выпаривали в вакууме (2×) с получением 2,10 г (99%, белое твердое вещество) промежуточного соединения 95.

Получение промежуточного соединения 96



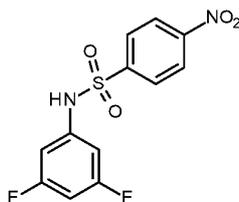
Добавляли дитрет-бутил дикарбонат (878 мг; 4,02 ммоль) в раствор промежуточного соединения 95 (1 г; 3,35 ммоль) и триэтиламина (1,40 мл; 10,06 ммоль) в DCM (34 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. на протяжении ночи. Затем смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (1,7 г, бесцветное масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 80 г; элюент: от 90% гептана, 10% DCM до 10% гептана, 90% DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 614 мг (46%, белая пена) промежуточного соединения 96.

Получение промежуточного соединения 97



Промежуточное соединение 97 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 247, с применением промежуточного соединения 17 и промежуточного соединения 96 в качестве исходных материалов (435 мг, 61%, желтая пена).

Пример A25. Получение промежуточного соединения 98

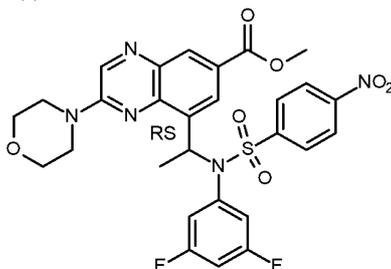


Раствор 3,5-дифторанилина (2 г; 15,49 ммоль), 4-нитробензолсульфонила хлорида (3,61 г; 16,27 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (37,9 мг; 0,31 ммоль) в пиридине (60 мл) нагревали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. раствор выпаривали в вакууме и поглощали с помощью DCM. Органический слой последовательно промывали 1н. водным раствором HCl (×2), водой и насыщенным водным раствором NaCl. Затем его высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 4,5 г (92%, бежевого твердого вещества) промежуточного соединения 98.

Альтернативный путь.

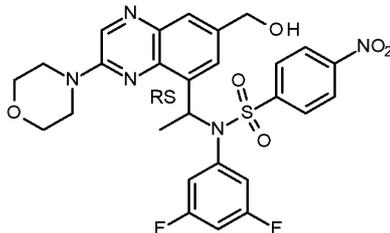
В пробирке для микроволнового реактора 4-нитробензолсульфонила хлорид (2,7 г; 12,20 ммоль) добавляли в смесь 3,5-дифторанилина (1,5 г; 11,62 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (28 мг; 232 мкмоль) в пиридине (15 мл). Смесь нагревали при 100°C с использованием однорежимного микроволнового реактора с выходом мощности, варьирующим от 0 до 400 Вт, в течение 30 мин. Затем смесь выпаривали в вакууме и помещали с помощью DCM. Органический слой последовательно промывали 1н. водным раствором HCl (×2), водой и насыщенным водным раствором NaCl. Затем его высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 2,9 г (79%, бежевого твердого вещества) промежуточного соединения 98.

Получение промежуточного соединения 99



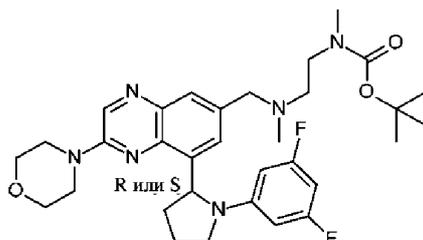
Промежуточное соединение 99 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 277, с применением промежуточного соединения 15 и промежуточного соединения 98 в качестве исходных материалов. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 50 г; подвижная фаза: 98% DCM, 2% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,85 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 50 г; подвижная фаза: 50% гептана, 45% EtOAc, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 430 мг (45%) промежуточного соединения 99.

Получение промежуточного соединения 100



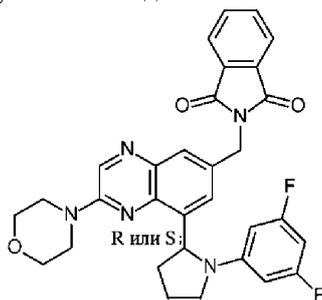
Добавляли по каплям диизобутилалюминия гидрид (20% раствор в толуоле) (3 мл; 3,59 ммоль) в раствор промежуточного соединения 99 (440 мг; 0,72 ммоль) в THF (15 мл) при -70°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при -70°C. Смесь осторожно выливали в раствор льда и NH<sub>4</sub>Cl, затем экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали водой и высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (450 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 40 г; градиент: от 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 3% MeOH, 97% DCM до 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 5% MeOH, 95% DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 100 мг (24%) промежуточного соединения 100.

Пример A26. Получение промежуточного соединения 103



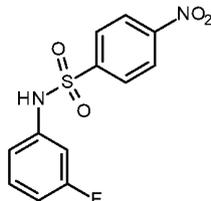
Соединение 250 (100 мг; 0,24 ммоль) добавляли в раствор трет-бутилметил[2-метиламино]этил]карбамата (221 мг; 1,18 ммоль) и натрия ацетата (97 мг; 1,18 ммоль) в MeOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем порциями добавляли натрия борогидрид (18 мг; 0,47 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч 30 мин. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором (×2), затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением 279 мг (колич.) промежуточного соединения 103. Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Пример A27. Получение промежуточного соединения 104



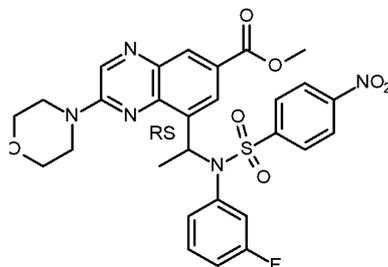
Диизопропилазодикарбоксилат (277 мкл; 1,41 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (369 мг; 1,41 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Каплями добавляли раствор соединения 10 (200 мг; 0,47 ммоль) и фталимида (207 мг; 1,41 ммоль) в THF (5 мл) и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 24 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния. Остаток (985 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 40 г; подвижная фаза: 60% гептана, 5% MeOH, 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 750 мг (колич.) промежуточного соединения 104.

Пример A28. Получение промежуточного соединения 106



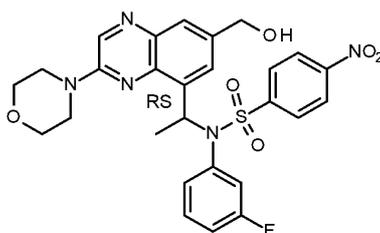
Промежуточное соединение 106 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 98, с применением 3-фторанилина и 4-нитробензолсульфонил хлорида в качестве исходного материала (4,97 г, 93%, бледно-коричневое твердое вещество).

Получение промежуточного соединения 107



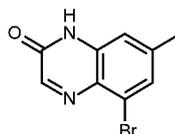
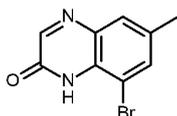
Промежуточное соединение 107 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 277, с применением промежуточного соединения 15 и промежуточного соединения 106 в качестве исходных материалов (2,63 г, 47%, коричневое твердое вещество). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч.

Получение промежуточного соединения 108



Промежуточное соединение 108 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 100, с применением промежуточного соединения 107 в качестве исходного материала (73 мг, 33%, желтое твердое вещество).

Пример A29. Получение промежуточного соединения 109a и промежуточного соединения 109b

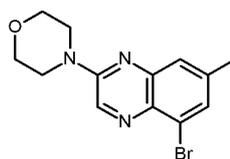
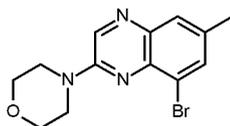


Промежуточное соединение 109a

Промежуточное соединение 109b

Смесь промежуточных соединений 109a и 109b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 1, с применением 3-бром-5-метилбензол-1,2-диамина и 2,2-дигидроксиуксусной кислоты в качестве исходных материалов (21 г, 100%).

Получение промежуточного соединения 110a и промежуточного соединения 110b

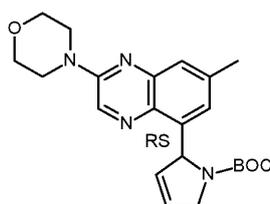
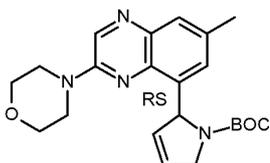


Промежуточное соединение 110a

Промежуточное соединение 110b

Смесь промежуточных соединений 110a и 110b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточных соединений 3a и 3b, с применением смеси промежуточных соединений 109a и 109b и морфолина в качестве исходных материалов (14,3 г, 52%, соотношение 1/1, определяли с помощью ЯМР).

Получение промежуточного соединения 111a и промежуточного соединения 111b

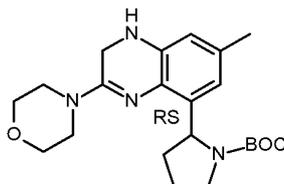


Промежуточное соединение 111a

Промежуточное соединение 111b

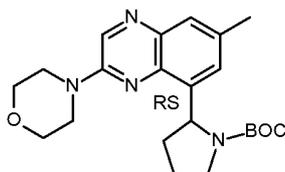
Промежуточные соединения 111a и 111b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 20a (альтернативный путь), с применением смеси промежуточных соединений 110a и 110b и N-вос-2,3-дигидро-1H-пиррола в качестве исходных материалов (257 мг, 13% промежуточного соединения 111b и 833 мг, 43% промежуточного соединения 111a).

Получение промежуточного соединения 112



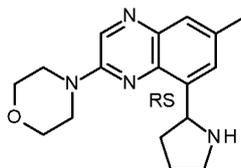
Промежуточное соединение 112 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 7, с применением промежуточного соединения 111a в качестве исходного материала (879 мг, колич.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч 30 мин. Неочищенное вещество применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 113



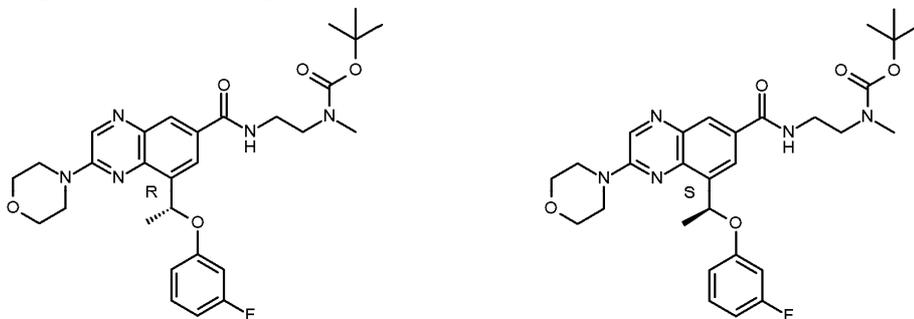
Промежуточное соединение 113 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 8, с применением промежуточного соединения 112 в качестве исходного материала (782 мг, 94%). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч.

Получение промежуточного соединения 114



Промежуточное соединение 114 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 9, с применением промежуточного соединения 113 в качестве исходного материала (405 мг, 74%). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч.

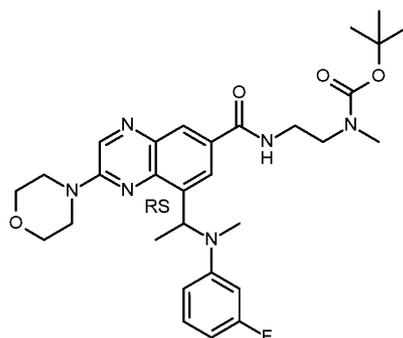
Пример А30. Получение промежуточного соединения 118а и промежуточного соединения 118b



Промежуточное соединение 118а      Промежуточное соединение 118b

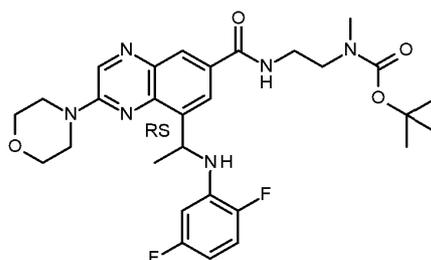
Промежуточное соединение 118а и промежуточное соединение 118b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 257а и сложного трет-бутилового эфира N-(2-аминоэтил)-N-метил карбаминовой кислоты в качестве исходных материалов (163 мг, 34%, бледно-желтое масло промежуточного соединения 118а и 172 мг, 32%, бледно-желтое масло промежуточного соединения 118b).

Получение промежуточного соединения 122



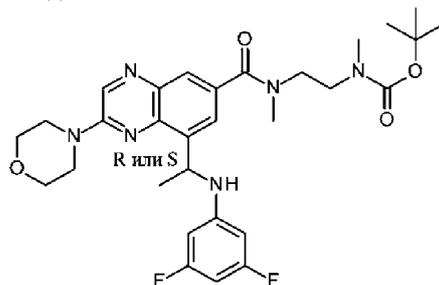
Промежуточное соединение 122 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 98 в качестве исходного материала (324 мг, 77%).

Получение промежуточного соединения 125



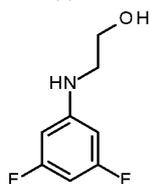
Промежуточное соединение 125 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 261 и сложного трет-бутилового эфира N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты в качестве исходных материалов (450 мг, колич.).

Получение промежуточного соединения 129



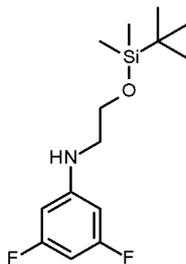
Промежуточное соединение 129 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 83b и сложного N-метил-N-[2-(метиламино)этил]-1,1-диметилэтилового эфира карбаминовой кислоты в качестве исходных материалов (95 мг, 27%).

Пример A31. Получение промежуточного соединения 120



Смесь 3,5-дифторанилина (15 г; 116,2 ммоль), 2-бромэтанола (14,5 г; 116,2 ммоль) и DIPEA (140 мл) нагревали при 140°C в течение ночи в закрытом сосуде. Реакционную смесь фильтровали с получением 18 г (90%) промежуточного соединения 120.

Получение промежуточного соединения 121



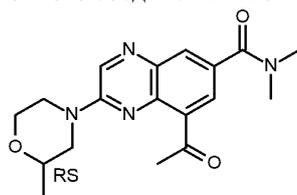
Смесь промежуточного соединения 120 (10 г; 57,8 ммоль), трет-бутилдиметилсила хлорида (8,7 г; 57,8 ммоль), имидазола (3,9 г; 57,8 ммоль) в DMF (300 мл) перемешивали при к.т. на протяжении ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 12 г (75%) промежуточного соединения 121.

Альтернативный путь.

В закрытой пробирке смесь 3,5-дифторанилина (1 г; 7,75 ммоль), (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилана (1,83 мл; 8,52 ммоль) и DIPEA (3,3 мл) перемешивали при 140°C на протяжении ночи. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью DCM, промывали солевым раствором, затем с помощью H<sub>2</sub>O (2×). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (3 г, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 50 г; подвижная фаза: 98% гептана, 2% EtOAc). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,5 г (22%) промежуточного соединения 121 и 1,5 г (неочищенного), которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 80 г; подвижная фаза: 99% гептана, 1% EtOAc). Очищенные фракции со-

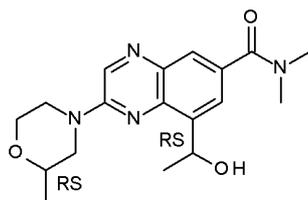
бирали и выпаривали с получением дополнительных 650 мг (29%) промежуточного соединения 121.

Пример А32. Получение промежуточного соединения 126



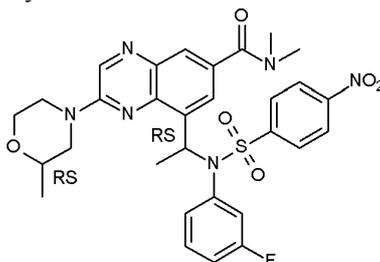
Промежуточное соединение 126 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 10, с применением промежуточного соединения 67 и трибутил(1-этоксивинил)олова в качестве исходных материалов (385 мг, 69%, желтое твердое вещество).

Получение промежуточного соединения 127



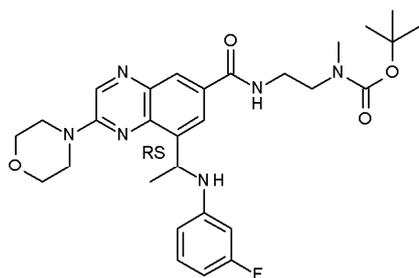
Промежуточное соединение 127 (неопределенная смесь 4 диастереоизомеров) получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15 (альтернативный путь), с применением промежуточного соединения 126 в качестве исходного материала (254 мг, 66%, желтая пена).

Пример А33. Получение промежуточного соединения 128

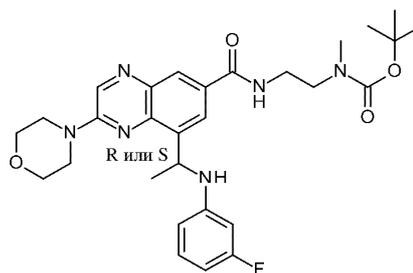


Промежуточное соединение 128 (неопределенная смесь 4 диастереоизомеров) получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 277, с применением промежуточного соединения 127 и промежуточного соединения 106 в качестве исходных материалов (126 мг, 18%, желтое твердое вещество). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч.

Пример А34. Получение промежуточного соединения 132a, промежуточного соединения 132b и промежуточного соединения 132c

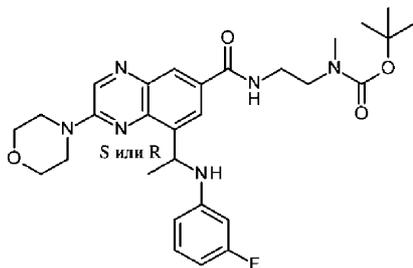


Промежуточное соединение



Промежуточное соединение 132b

132a

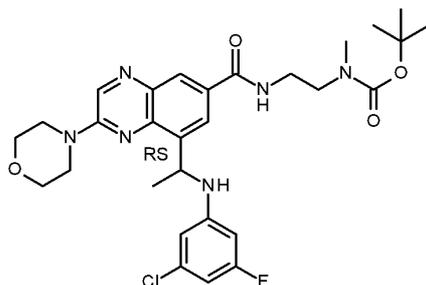


Промежуточное соединение

132c

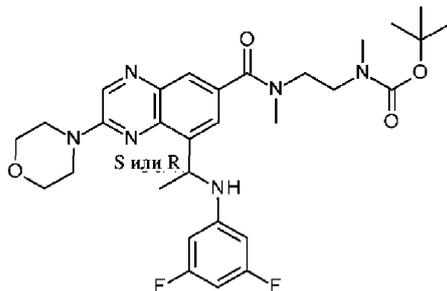
Промежуточное соединение 132a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 263 и N-Вос-N-метилэтилендиамина в качестве исходных материалов. Остаток (593 мг, оранжевое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 24 г; градиент: от 100% DCM до 90% DCM, 10% iPrOH/NH<sub>4</sub>OH (95/5)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (186 мг, желтая пена, промежуточное соединение 132a) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые отдельно растворяли в минимуме DCM, осаждали пентаном, затем выпаривали и высушивали в вакууме с получением, соответственно, 89 мг (38%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 132b и 90 мг (38%, желтое твердое вещество) промежуточного соединения 132c.

Получение промежуточного соединения 135



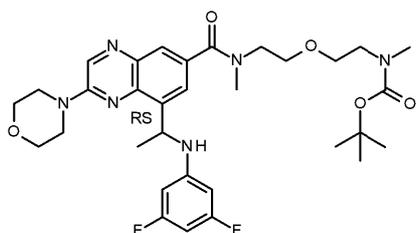
Промежуточное соединение 135 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 265 и N-Вос-N-метилэтилендиамина в качестве исходных материалов (240 мг, колич.).

Получение промежуточного соединения 136

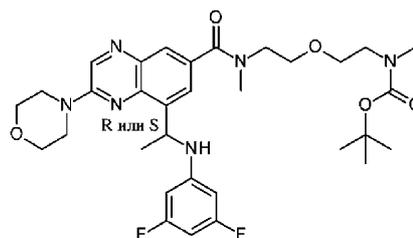


Промежуточное соединение 136 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 83с и (N-Вос-N,N'-диметил)этилендиамина в качестве исходных материалов (200 мг, 59%).

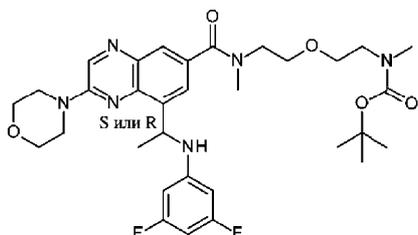
Получение промежуточного соединения 148a, промежуточного соединения 148b и промежуточного соединения 148c



Промежуточное соединение 148а



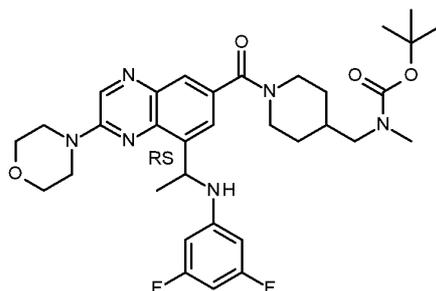
Промежуточное соединение 148b



Промежуточное соединение 148с

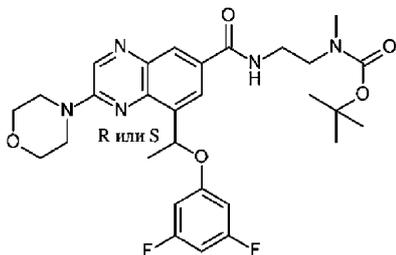
Промежуточное соединение 148а получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 83а и промежуточного соединения 147 в качестве исходного материала. Промежуточное соединение 148а (346 мг; 91%) очищали с помощью хиральной SFC (Chiralpak AS-H 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 103 мг (27%) промежуточного соединения 148b и 100 мг (26%) промежуточного соединения 148с.

Получение промежуточного соединения 149

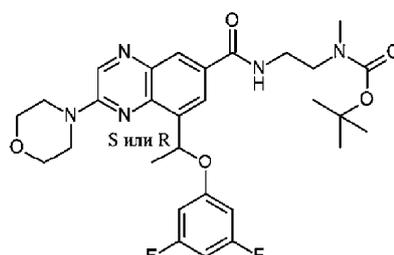


Промежуточное соединение 149 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 83а и трет-бутилметил(пиперидин-4-илметил)карбамата в качестве исходных материалов (370 мг; колич.). Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 144 и промежуточного соединения 145



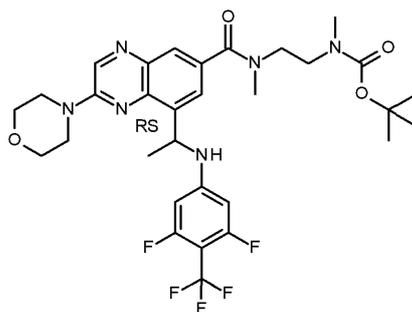
Промежуточное соединение 144



Промежуточное соединение 145

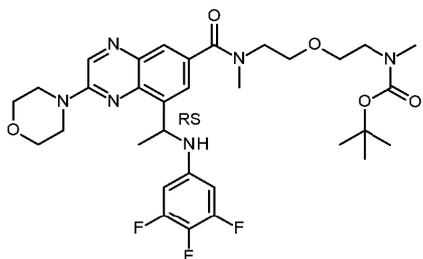
Промежуточное соединение 144 и промежуточное соединение 145 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 248 в качестве исходного материала. Рацемическую смесь (737 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: 90% CO<sub>2</sub>, 10% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением, соответственно, 297 мг (27%) промежуточного соединения 144 и 339 мг (31%) промежуточного соединения 145.

Получение промежуточного соединения 160

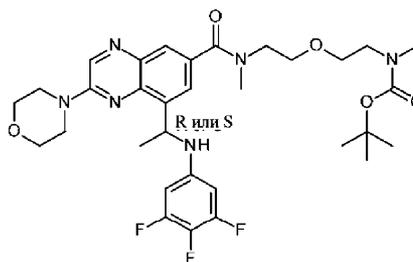


Промежуточное соединение 160 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 270 в качестве исходного материала (500 мг; 63%).

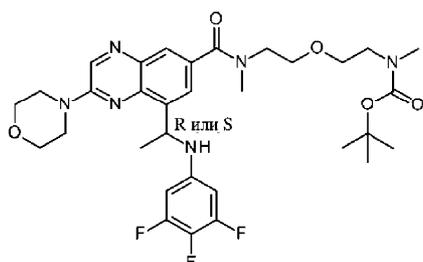
Получение промежуточного соединения 195, промежуточного соединения 195a и промежуточного соединения 195b



Промежуточное соединение 195



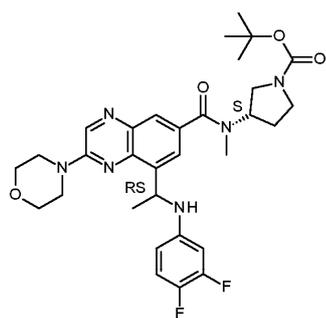
Промежуточное соединение 195a



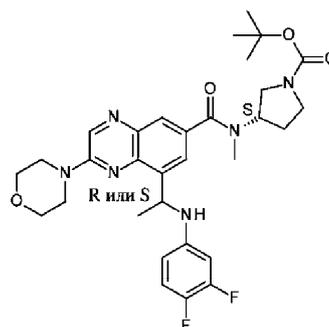
Промежуточное соединение 195b

Промежуточное соединение 195 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 170 в качестве исходного материала (520 мг; 50%). Промежуточное соединение 195 очищали с помощью препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO<sub>2</sub>, iPrOH+0,4 iPrNH<sub>2</sub>). Фракции, содержащие продукты, собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 228 мг (22%) промежуточного соединения 195a и 296 мг (28%) промежуточного соединения 195b.

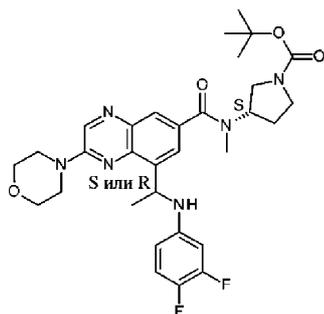
Получение промежуточного соединения 206, промежуточного соединения 206a и промежуточного соединения 206b



Промежуточное соединение 206



Промежуточное соединение 206а

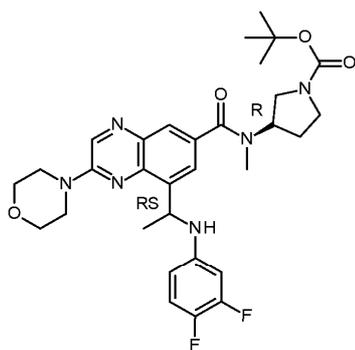


Промежуточное соединение

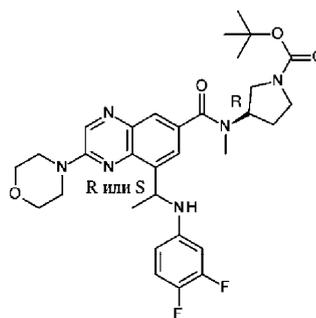
206b

Промежуточное соединение 206 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 234 и (S)-трет-бутил-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата в качестве исходных материалов (1,1 г; 95%). Разделение энантиомеров из 1,1 г промежуточного соединения 206 выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AS-H 5 мкм 250×20 мм; подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 462 мг (40%) промежуточного соединения 206а и 495 мг (43%) промежуточного соединения 206b.

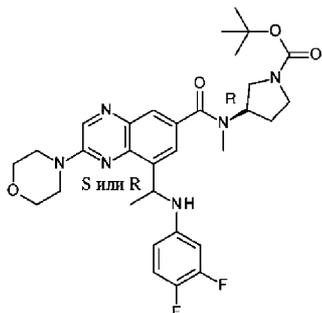
Получение промежуточного соединения 207, промежуточного соединения 207а и промежуточного соединения 207b



Промежуточное соединение 207



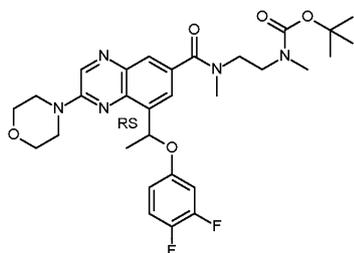
Промежуточное соединение 207а



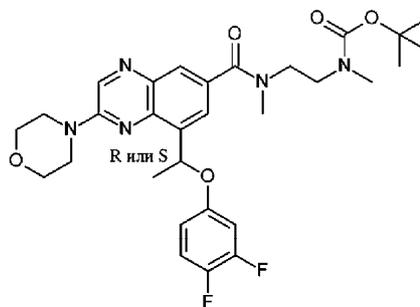
Промежуточное соединение 207b

Промежуточное соединение 207 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 234 и (R)-1-Вос-3-метиламинопиirroлидина в качестве исходных материалов (1,05 г; 91%). Разделение энантиомеров из 1,05 г промежуточного соединения 207 выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK DIACEL 250×20 мм; подвижная фаза: CO<sub>2</sub>, EtOH (0,4% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 480 мг (42%) промежуточного соединения 207a и 504 мг (44%) промежуточного соединения 207b.

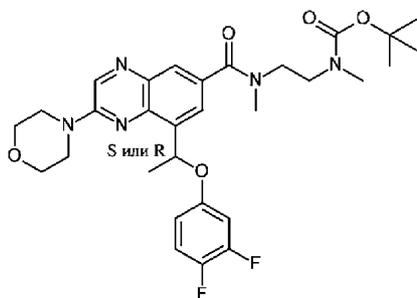
Получение промежуточного соединения 208, промежуточного соединения 208a и промежуточного соединения 208b



Промежуточное соединение 208



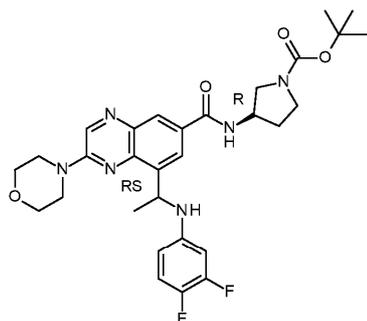
Промежуточное соединение 208a



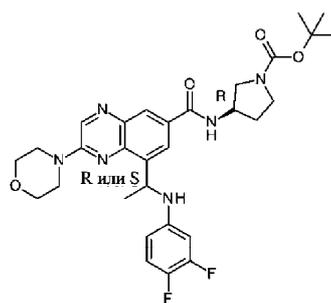
Промежуточное соединение 208b

Промежуточное соединение 208 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 285 и сложного трет-бутилового эфира N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты в качестве исходных материалов (1,12 г; 79%). Разделение энантиомеров из 1,12 г промежуточного соединения 208 выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK DIACEL AD 250×20 мм; подвижная фаза: CO<sub>2</sub>, EtOH (0,4% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 518 мг (37%) промежуточного соединения 208a и 533 мг (38%) промежуточного соединения 208b.

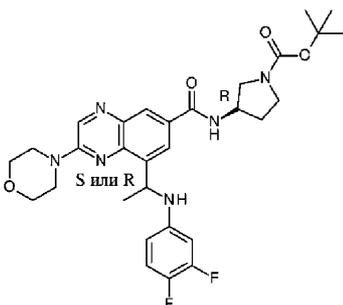
Получение промежуточного соединения 209, промежуточного соединения 209a и промежуточного соединения 209b



Промежуточное соединение 209



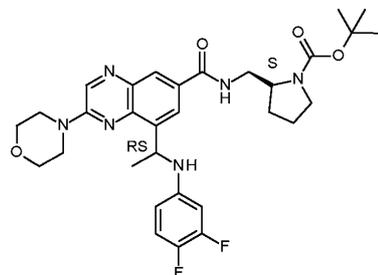
Промежуточное соединение 209a



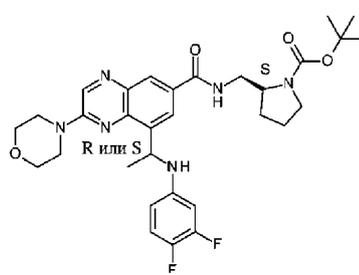
Промежуточное соединение 209b

Промежуточное соединение 209 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 234 и (R)-1-вос-3-аминопирролидина в качестве исходных материалов (960 мг; 93%). Разделение энантиомеров из 960 мг промежуточного соединения 209 выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 50% CO<sub>2</sub>, 50% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 407 мг (39%) промежуточного соединения 209a и 420 мг (41%) промежуточного соединения 209b.

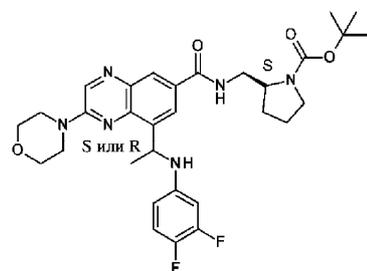
Получение промежуточного соединения 213, промежуточного соединения 213a и промежуточного соединения 213b



Промежуточное соединение 213



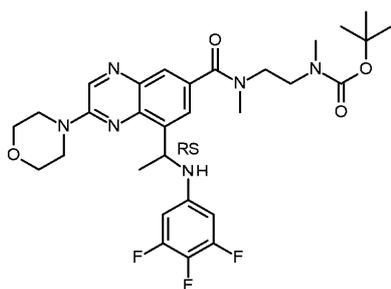
Промежуточное соединение 213a



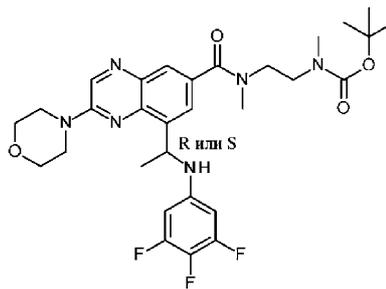
Промежуточное соединение 213b

Промежуточное соединение 213 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 234 и (S)-2-аминометил-1-вос-пирролидина в качестве исходных материалов (1 г; 86%). Разделение энантиомеров из 1 г промежуточного соединения 213 выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 416 мг (36%) промежуточного соединения 213a и 445 мг (38%) промежуточного соединения 213b.

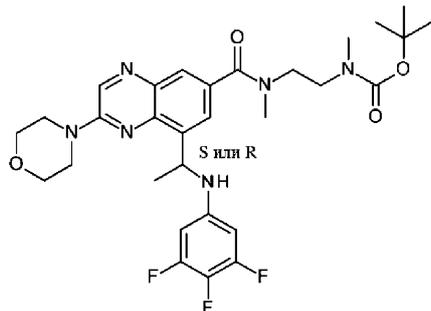
Получение промежуточного соединения 215, промежуточного соединения 215a и промежуточного соединения 215b



Промежуточное соединение 215



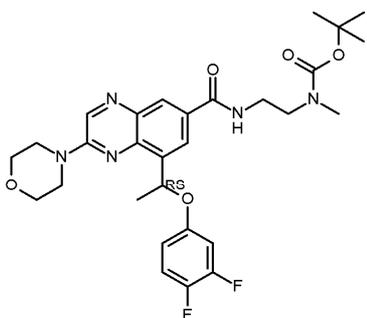
Промежуточное соединение 215a



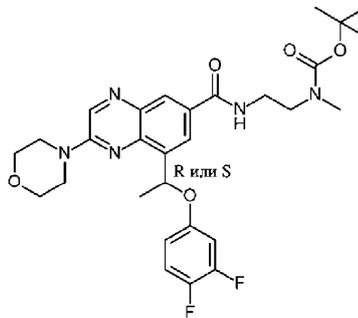
Промежуточное соединение 215b

Промежуточное соединение 215 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 170 и сложного трет-бутилового эфира N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты в качестве исходных материалов (550 мг; 99%). Разделение энантимеров из 550 мг промежуточного соединения 215 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 85% CO<sub>2</sub>, 15% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 200 мг (36%) промежуточного соединения 215a и 237 мг (43%) промежуточного соединения 215b.

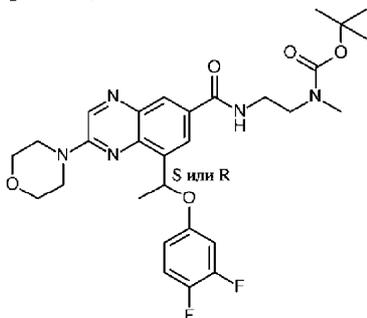
Получение промежуточного соединения 220, промежуточного соединения 220a и промежуточного соединения 220b



Промежуточное соединение 220



Промежуточное соединение 220a



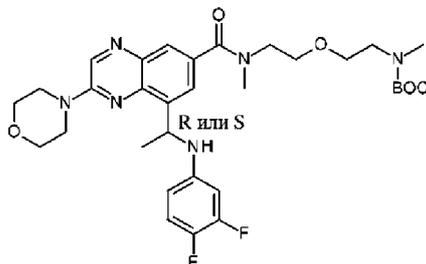
Промежуточное соединение 220b

Промежуточное соединение 220 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 285 и сложного трет-бутилового

эфира N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты в качестве исходных материалов (1,28 г; 77%).

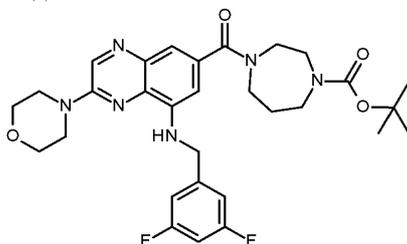
Разделение энантиомеров из 1,28 г промежуточного соединения 220 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракция собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 730 мг (44%) промежуточного соединения 220a и 716 мг (43%) промежуточного соединения 220b.

Получение промежуточного соединения 221



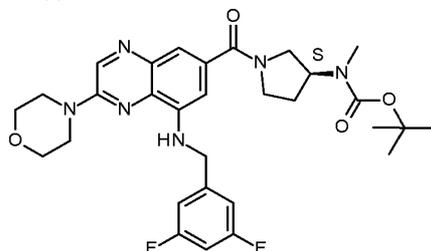
Промежуточное соединение 221 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 234 и карбаминовой кислоты сложного N-метил-N-[2-[2-(метиламино)этокси]этил]-1,1-диметилэтилового эфира в качестве исходных материалов (950 мг; 78%).

Получение промежуточного соединения 222



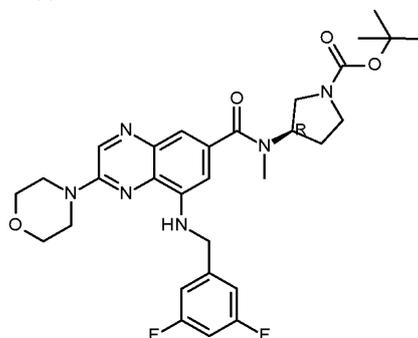
Промежуточное соединение 222 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 289 и трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилата в качестве исходных материалов (860 мг, 100%).

Получение промежуточного соединения 223



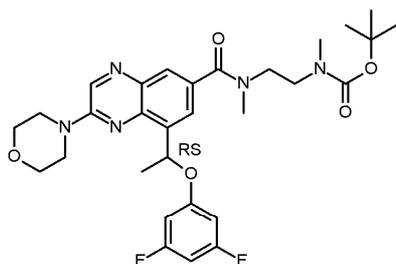
Промежуточное соединение 223 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 289 и (S)-3-(N-3-Вос-N-метиламино)пирролидина в качестве исходных материалов (390 мг; 89%).

Получение промежуточного соединения 224

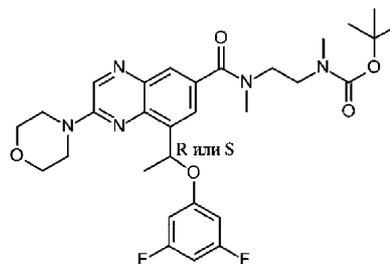


Промежуточное соединение 224 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 289 и сложного трет-бутилового эфира (R)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов (780 мг; 100%).

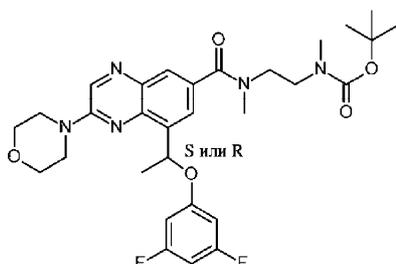
Получение промежуточного соединения 225, промежуточного соединения 225a и промежуточного соединения 225b



Промежуточное соединение 225



Промежуточное соединение 225a

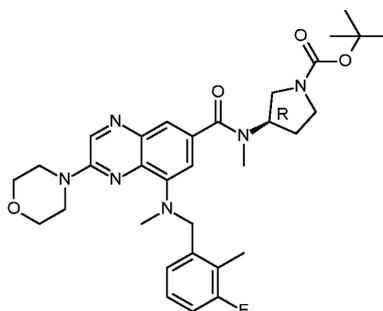


Промежуточное соединение 225b

Промежуточное соединение 225 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 248 и N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты сложного трет-бутилового эфира в качестве исходных материалов (220 мг).

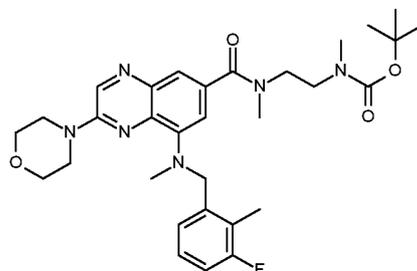
Разделение энантиомеров выполняли из 220 мг промежуточного соединения 225 с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% EtOH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 43 мг (6%) промежуточного соединения 225a и 45 мг (6%) промежуточного соединения 225b.

Получение промежуточного соединения 226



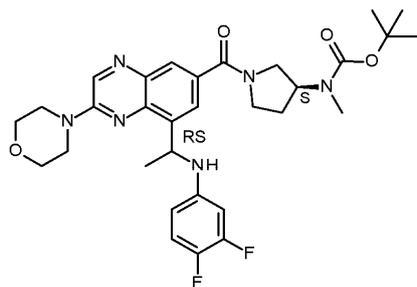
Промежуточное соединение 226 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 307 и сложного трет-бутилового эфира (R)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоновой кислоты в качестве исходных материалов (298 мг, 100%).

Получение промежуточного соединения 227

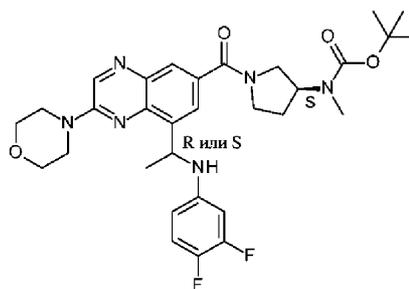


Промежуточное соединение 227 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 307 в качестве исходного материала (346 мг, 82%).

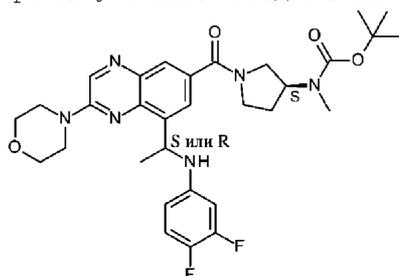
Получение промежуточного соединения 228, промежуточного соединения 228a и промежуточного соединения 228b



Промежуточное соединение 228



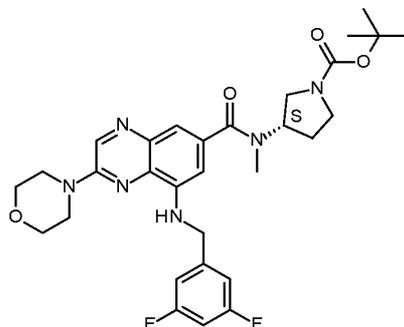
Промежуточное соединение 228a



Промежуточное соединение 228b

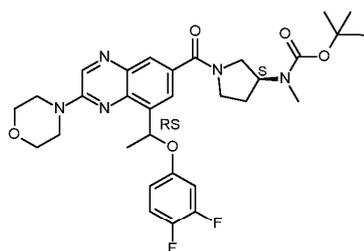
Промежуточное соединение 228 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 234 и (S)-трет-бутилметил(пирролидин-3-ил)карбамата в качестве исходных материалов (675 мг; 78%). Разделение энантиомеров выполняли с помощью SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Фракции, содержащие продукт, смешивали и концентрировали с получением 179 мг промежуточного соединения 228a и 190 мг промежуточного соединения 228b.

Получение промежуточного соединения 229

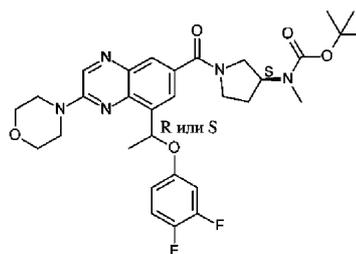


Промежуточное соединение 229 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 289 и (S)-1-Вос-3-(метиламино)пирролидина в качестве исходного материала (1,1 г, 100%).

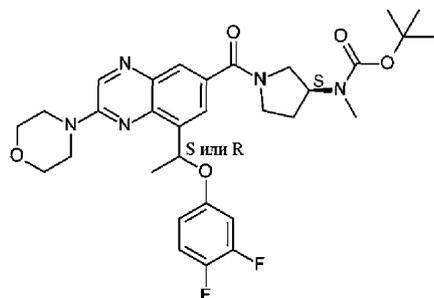
Получение промежуточного соединения 230, промежуточного соединения 230a и промежуточного соединения 230b



Промежуточное соединение 230



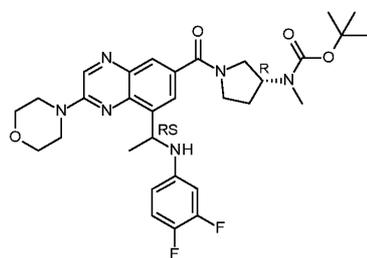
Промежуточное соединение 230a



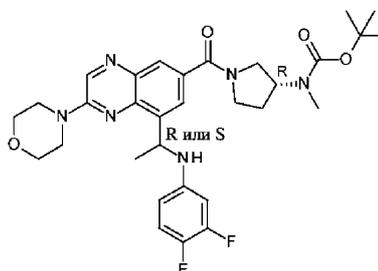
Промежуточное соединение 230b

Промежуточное соединение 230 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 285 и (S)-трет-бутил-метил(пирролидин-3-ил)карбамата в качестве исходных материалов (900 мг). Разделение энантиомеров из 900 мг промежуточного соединения 230 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK DIACEL AD, 250×20 мм, подвижная фаза: CO<sub>2</sub>, EtOH +0,4% iPrNH<sub>2</sub>). Очищенные фракции собирали, выпаривали до сухого состояния и кристаллизовали из пентана с получением 450 мг промежуточного соединения 230a и 500 мг промежуточного соединения 230b.

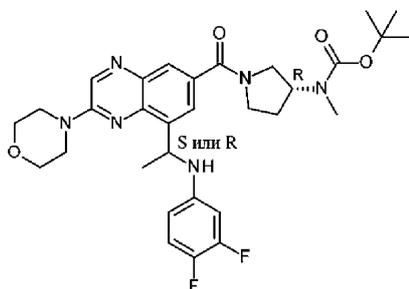
Получение промежуточного соединения 231, промежуточного соединения 231a и промежуточного соединения 231b



Промежуточное соединение 231



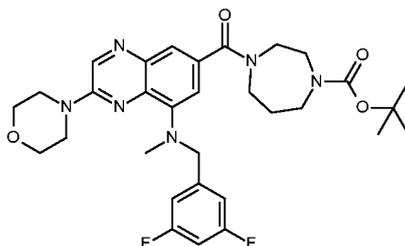
Промежуточное соединение 231a



Промежуточное соединение 231b

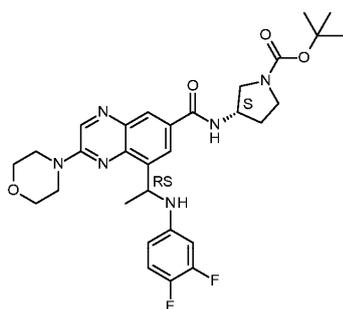
Промежуточное соединение 231 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и (R)-3-(N-вос-N-метиламино)пирролидина в качестве исходных материалов (1,03 г; 89%). Разделение энантиомеров из 1,03 г промежуточного соединения 231 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK IC, 250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали, выпаривали до сухого состояния и кристаллизовали из пентана с получением 481 мг (42%) промежуточного соединения 231a и 435 мг (38%) промежуточного соединения 231b.

Получение промежуточного соединения 232

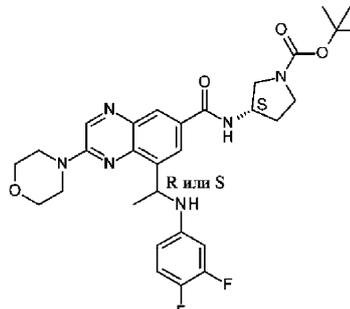


Промежуточное соединение 232 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 291 и трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилата в качестве исходных материалов (228 мг, 79%).

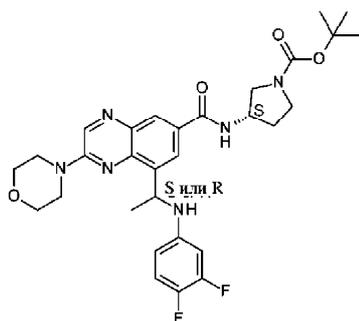
Получение промежуточного соединения 233, промежуточного соединения 233a и промежуточного соединения 233b



Промежуточное соединение 233



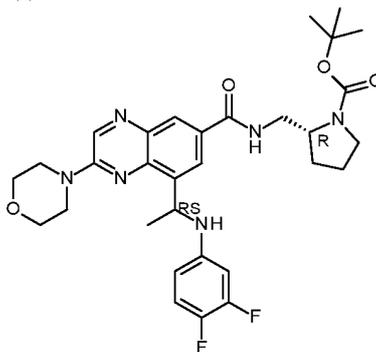
Промежуточное соединение 233a



Промежуточное соединение 233b

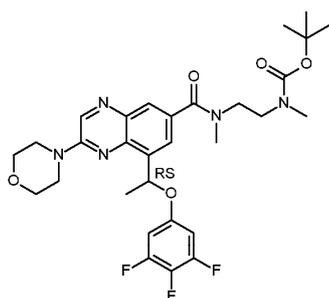
Промежуточное соединение 233 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 234 и (S)-1-Вос-3-аминопирролидина в качестве исходных материалов (845 мг; 82%). Разделение энантимеров из 845 мг промежуточного соединения 233 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRAL-PAK, AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали, выпаривали до сухого состояния и кристаллизовали из пентана с получением 357 мг (35%) промежуточного соединения 233a и 305 мг (31%) промежуточного соединения 48.

Получение промежуточного соединения 234

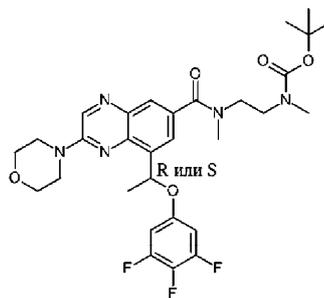


Промежуточное соединение 234 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 234 и (R)-2-(аминоэтил)-1-Вос-пирролидина в качестве исходных материалов (0,65 г, 87%).

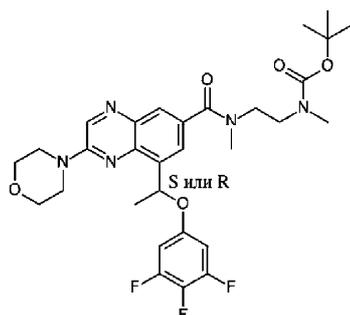
Получение промежуточного соединения 235, промежуточного соединения 235a и промежуточного соединения 235b



Промежуточное соединение 235



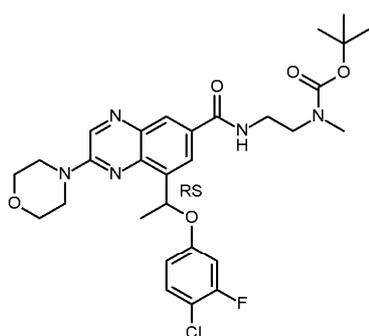
Промежуточное соединение 235a



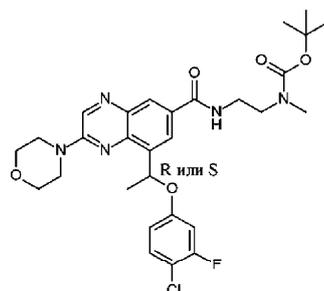
Промежуточное соединение 235b

Промежуточное соединение 235 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 378 в качестве исходного материала (805 мг; 98%). Разделение энантимеров из 805 мг промежуточного соединения 235 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK DIACEL, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH (0,4% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 158 мг (20%) промежуточного соединения 235a и 150 мг (19%) промежуточного соединения 235b.

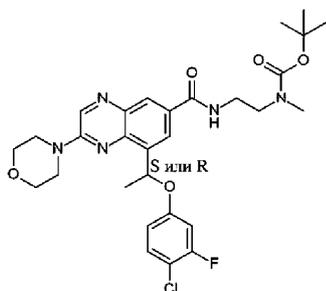
Получение промежуточного соединения 236, промежуточного соединения 236a и промежуточного соединения 236b



Промежуточное соединение 236



Промежуточное соединение 236a



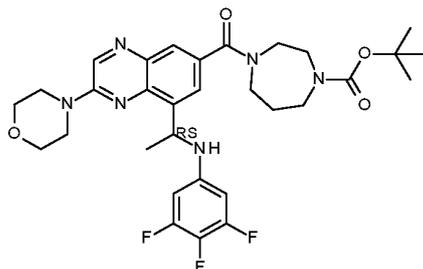
Промежуточное соединение 236b

В раствор соединения 311 (150 мг; 0,347 ммоль), N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты сложного трет-бутилового эфира (74 мкл; 0,417 ммоль; 1,2 экв.) и DIPEA (120 мкл; 0,695 ммоль) в DMF

(3 мл) добавляли COMU (223 мг; 0,521 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли дополнительный N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты сложный трет-бутиловый эфир (18,6 мкл; 0,104 ммоль; 0,3 экв.) и раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенное вещество объединяли с другой реакцией, выполняемой с 50 мг соединения 311. Добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×).

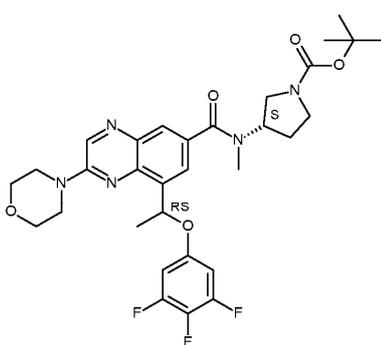
Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (3×), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали in vacuo. Неочищенное вещество (485 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH) с получением 294 мг промежуточного соединения 236 в виде желтого масла. Разделение энантиомеров из 294 мг промежуточного соединения 236 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH) с получением 116 мг (43%) промежуточного соединения 236a в виде желтой пленки и 115 мг (42%) промежуточного соединения 236b в виде желтой пленки.

Получение промежуточного соединения 242

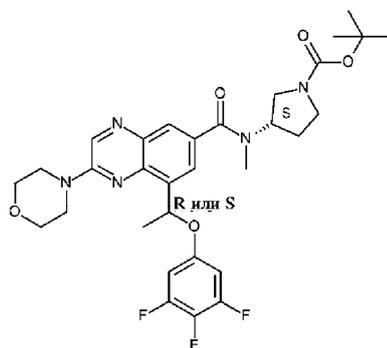


Промежуточное соединение 242 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 170 и трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилата в качестве исходных материалов (465 мг, 82%).

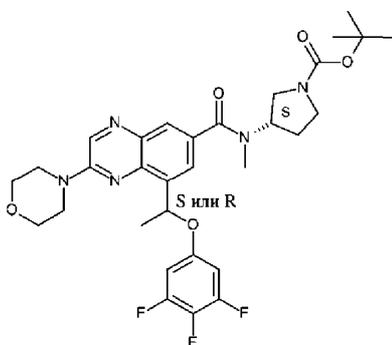
Получение промежуточного соединения 246, промежуточного соединения 246a и промежуточного соединения 246b



Промежуточное соединение 246



Промежуточное соединение 246a



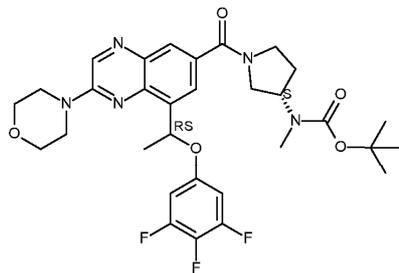
Промежуточное соединение 246b

Промежуточное соединение 246 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 236, с применением соединения 378 и (S)-1-Вос-(метиламино)пирролидина в качестве исходных материалов (600 мг).

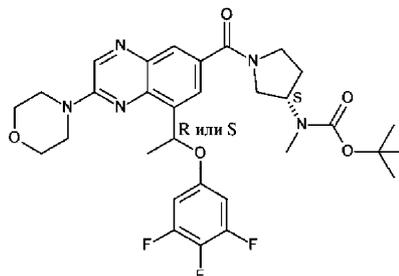
Разделение энантиомеров из 600 мг промежуточного соединения 246 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40%

EtOH) с получением 210 мг (37%) промежуточного соединения 246а в виде желтой пленки и 223 мг (40%) промежуточного соединения 246б в виде желтой пленки.

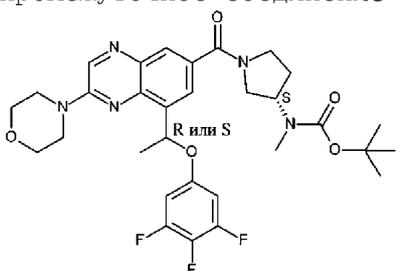
Получение промежуточного соединения 247, промежуточного соединения 247а и промежуточного соединения 247б



Промежуточное соединение 247



Промежуточное соединение 247а

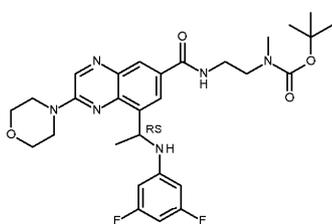


Промежуточное соединение 247б

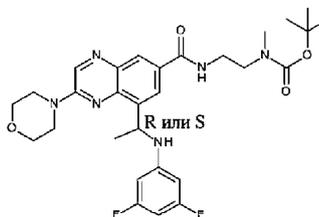
Промежуточное соединение 247 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 236, с применением соединения 378 и (S)-трет-бутилметил(пирролидин-3-ил)карбамата в качестве исходных материалов.

Разделение энантимеров выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO<sub>2</sub>, 35% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)) с получением 217 мг (39%) промежуточного соединения 247а в виде желтой пены и 209 мг (37%) промежуточного соединения 247б в виде желтой пены.

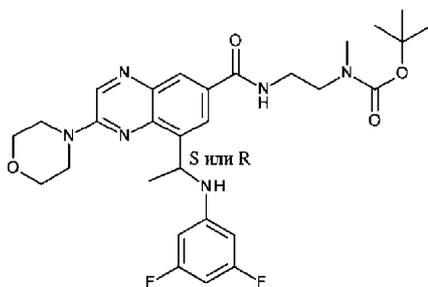
Получение промежуточного соединения 248, промежуточного соединения 248а и промежуточного соединения 248б



Промежуточное соединение 248



Промежуточное соединение 248а

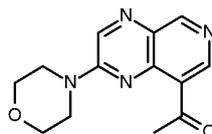


Промежуточное соединение 248б

Промежуточное соединение 248 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением соединения 83а в качестве исходного материала (1,4 г; 78%).

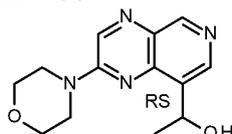
Разделение энантимеров из 1,4 г промежуточного соединения 248 выполняли путем хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 563 мг (31%) промежуточного соединения 248а и 551 мг (31%) промежуточного соединения 248б.

Пример А35. Получение промежуточного соединения 137



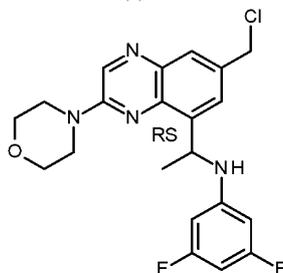
Добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (14,23 г; 39,40 ммоль) в раствор промежуточного соединения 60 (9,12 г; 27,63 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (250 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (0,97 г; 1,38 ммоль) и смесь снова продували N<sub>2</sub>. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 48 ч. После охлаждения до к.т. добавляли муравьиную кислоту (30 мл) и смесь перемешивали при к.т. на протяжении ночи. Смесь медленно подщелачивали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток (9 г) промывали водой (2×30 мл), ACN (3×30 мл) и выпаривали в вакууме с получением 5 г (64%) промежуточного соединения 137.

Получение промежуточного соединения 138



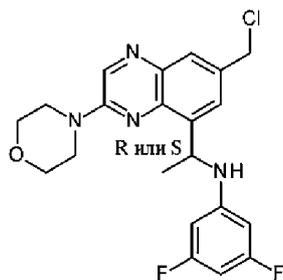
Промежуточное соединение 138 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 15, с применением промежуточного соединения 137 в качестве исходного материала (310 мг, 68%).

Пример А36. Получение промежуточного соединения 140



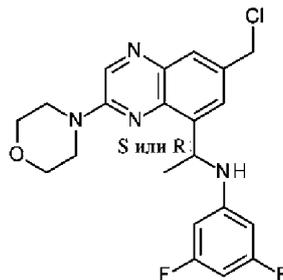
При 0°C тионилхлорид (200 мкл; 2,75 ммоль) добавляли в раствор соединения 84 (550 мг; 1,37 ммоль) в DCM (25 мл). Обеспечивали нагревание раствора до к.т., перемешивали в течение 2 ч, а затем выпаривали в вакууме с получением 575 мг (100%) промежуточного соединения 140. Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 142



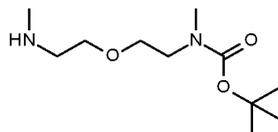
Промежуточное соединение 142 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 140, с применением соединения 154a в качестве исходного материала (275 мг, колич.). Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение промежуточного соединения 143



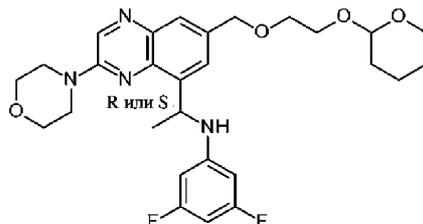
Промежуточное соединение 143 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 140, с применением соединения 154b в качестве исходного материала (234 мг, колич.). Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Пример А37. Получение промежуточного соединения 147



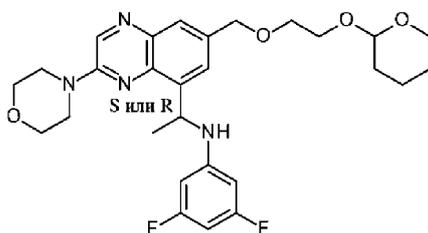
При 0°C раствор ди-tert-бутилдикарбоната (371 мг; 1,70 ммоль) в THF (5 мл) каплями добавляли в раствор 2,2'-оксибис[N-метилэтанамина] (900 мг; 6,8 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением 330 мг (83%) промежуточного соединения 147. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Пример А38. Получение промежуточного соединения 150



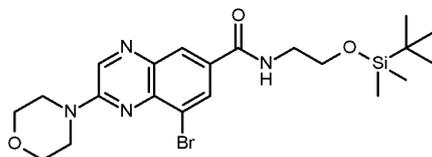
В атмосфере N<sub>2</sub> при 10°C добавляли натрия гидрид (72 мг; 1,80 ммоль) в раствор соединения 154a (180 мг; 0,45 ммоль) в DMF (2 мл). Раствор перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Затем добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2H-пиран (85 мкл; 0,54 ммоль) и обеспечивали медленное повышение температуры раствора до к.т. в течение 5 ч. Раствор охлаждали и смесь выливали в охлажденную воду. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой и высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (300 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 10 г; подвижная фаза: 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 181 мг (76%) промежуточного соединения 150.

Получение промежуточного соединения 151



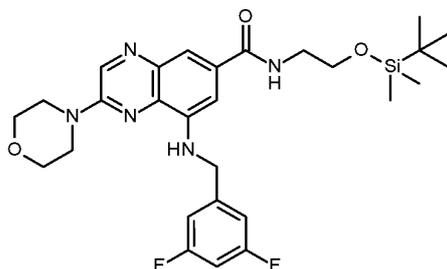
Промежуточное соединение 151 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 150, с применением соединения 154b и 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2H-пирана в качестве исходных материалов (238 мг; 72%).

Пример А39. Получение промежуточного соединения 162 (идентичного промежуточному соединению 179)



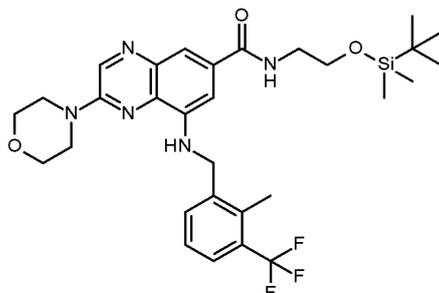
Промежуточное соединение 162 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 5, с применением промежуточного соединения 4 и 2-[[[1,1-диметилэтил]диметилсилил]окси]этанамина в качестве исходных материалов (9,6 г; 73%).

Получение промежуточного соединения 163



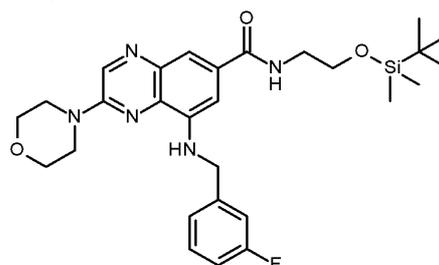
В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 162 (1 г; 2,02 ммоль), 3,5-дифторбензиламина (0,286 мл; 2,42 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,32 г; 4,04 ммоль) в трет-амиловом спирте (10 мл) дегазировали с  $\text{N}_2$ . Добавляли 2-дихлоргексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (47 мг; 0,10 ммоль) и предкатализатор Brettphos первого поколения (80,6 мг; 0,101 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  и нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Добавляли воду и EtOAc. Затем смесь экстрагировали. Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток (1,3 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г SiOH 20-45 мкм; градиент: от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH, 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 780 мг (69%) промежуточного соединения 163.

Получение промежуточного соединения 164



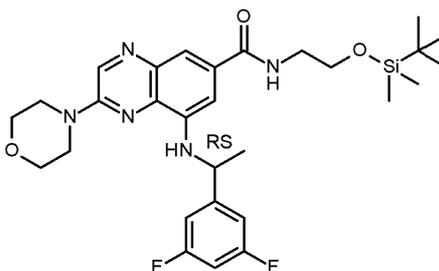
Промежуточное соединение 164 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 162 и 2-метил-3-(трифторметил)бензиламина в качестве исходных материалов (670 мг; 62%).

Получение промежуточного соединения 165



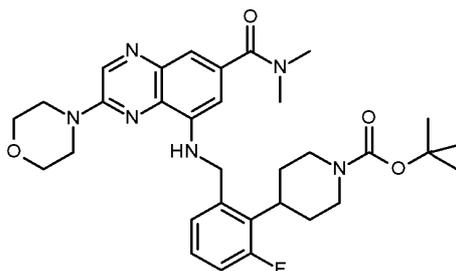
Промежуточное соединение 164 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 162 и 3-фторбензиламина в качестве исходных материалов (765 мг; 63%).

Получение промежуточного соединения 166



Промежуточное соединение 166 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 162 и (RS)-1-(3,5-дифторфенил)этиламина в качестве исходных материалов (700 мг; 61%).

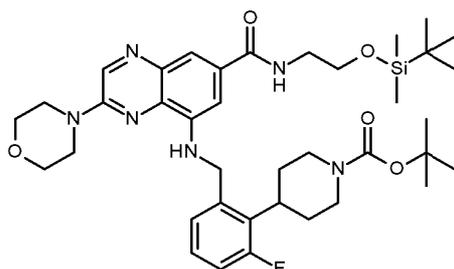
Получение промежуточного соединения 203



Промежуточное соединение 203 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 202 и проме-

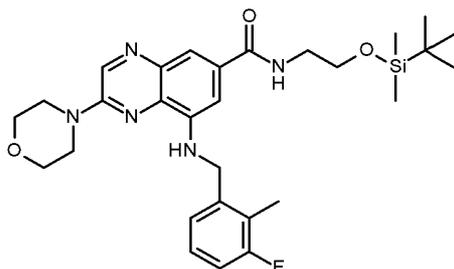
жучного соединения 5 в качестве исходных материалов (300 мг, 62%).

Получение промежуточного соединения 204



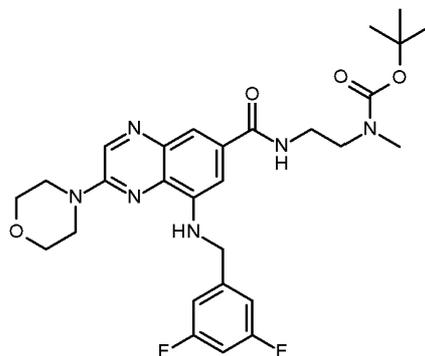
Промежуточное соединение 204 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 162 и промежуточного соединения 202 в качестве исходного материала (410 мг, 88%).

Получение промежуточного соединения 216



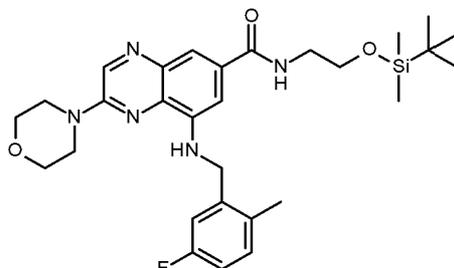
Промежуточное соединение 216 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 162 в качестве исходного материала и 2-метил-3-фторбензиламина (845 мг, 76%).

Получение промежуточного соединения 218



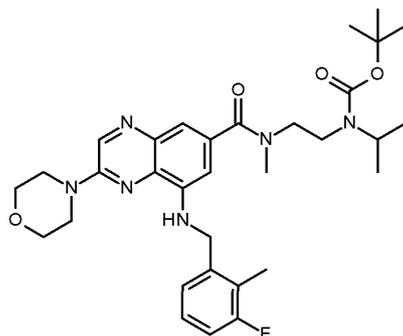
Промежуточное соединение 218 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 217 в качестве исходного материала и 3,5-дифторбензиламина (310 мг, 66%).

Получение промежуточного соединения 219



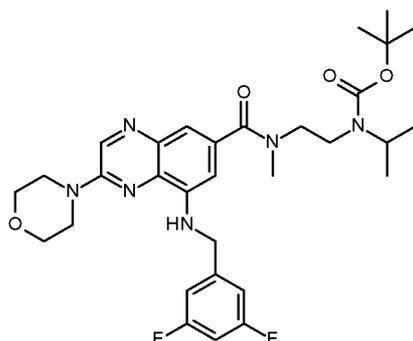
Промежуточное соединение 219 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 162 в качестве исходного материала и 2-метил-5-фторбензиламина (420 мг, 75%).

Получение промежуточного соединения 240



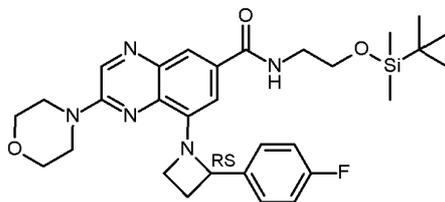
Промежуточное соединение 240 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 239 и 3-фтор-2-метилбензиламина в качестве исходных материалов (450 мг, 81%).

Получение промежуточного соединения 243



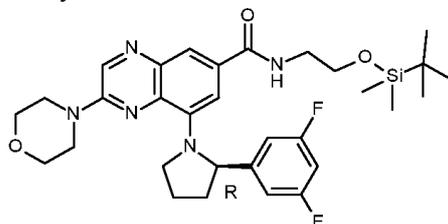
Промежуточное соединение 243 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 239 и 3,5-дифторбензиламина в качестве исходных материалов (460 мг, 82%).

Получение промежуточного соединения 245



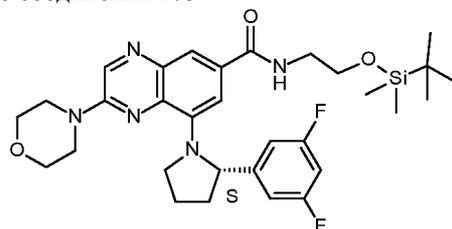
Промежуточное соединение 245 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 162 и 2-(4-фторфенил)азетидина в качестве исходных материалов (700 мг, 61%).

Пример A40. Получение промежуточного соединения 174



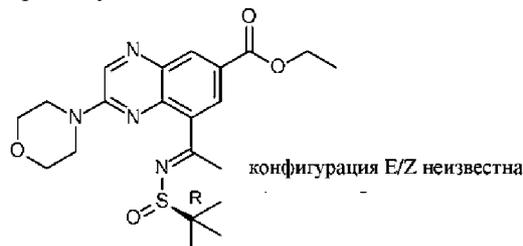
Промежуточное соединение 174 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 162 и 2-(2R)-2-(3,5-дифторфенил)пирролидина в качестве исходных материалов, с получением (200 мг; 33%) промежуточного соединения 174.

Получение промежуточного соединения 175



Промежуточное соединение 175 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 162 и 2-(2S)-2-(3,5-дифторфенил)пирролидина в качестве исходных материалов, (260 мг; 43%) промежуточного соединения 175.

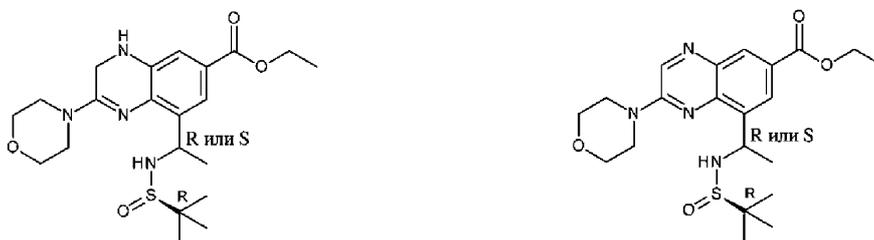
Пример A41. Получение промежуточного соединения 176



Добавляли по каплям титана(IV) этоксид (2,66 мл, 12,68 ммоль) в раствор промежуточного соединения 10a (1 г, 3,17 ммоль) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинида (0,672 г, 5,55 ммоль) в THF (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор нагревали до появления конденсата в течение 24 ч. Смесь выливали в солевом раствором и добавляли DCM. Осадок фильтровали через тонкий слой Celite®, который промывали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (1,5 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г SiOH 15-40 мкм; градиент: от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 600 мг (44%) промежуточного соединения 176.

Альтернативное получение промежуточного соединения 176 Добавляли по каплям титана(IV) этоксид (26,59 мл, 126,85 ммоль) в раствор промежуточного соединения 10a (10 г, 31,71 ммоль) и 99% (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (7,68 г, 63,43 ммоль) в циклопентилметиловом эфире (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор нагревали до появления конденсата в течение 3 ч. Смесь выливали в солевом раствором и добавляли DCM. Осадок фильтровали через тонкий слой Celite® и промывали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из DIPE. Осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 13,03 г (γ=95%, de=96,9) промежуточного соединения 176.

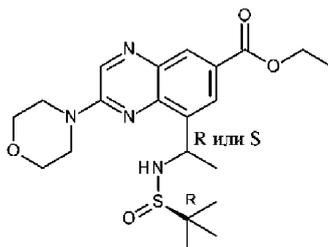
Получение промежуточного соединения 177a и промежуточного соединения 177



Промежуточное соединение 177a      Промежуточное соединение 177

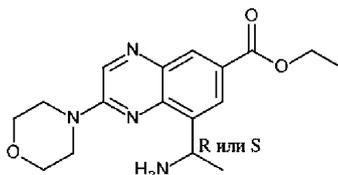
Натрия цианоборогидрид (1,1 г, 17,6 ммоль) и уксусную кислоту (2,01 мл, 35,14 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 176 (3,8 г, 8,78 ммоль) в MeOH (50 мл) и DCM (50 мл) при -15°C. Раствор перемешивали при -15°C в течение 5 ч. Смесь выливали в воду, основность смеси повышали 10% водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и полученную в результате водную смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток (5,2 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г; градиент от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 2,26 г смеси промежуточных соединений 177 и 177a (40/60 с помощью LCMS).

Получение промежуточного соединения 177



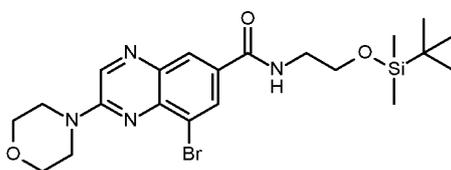
Марганца диоксид (0,876 г, 10,08 ммоль) добавляли порциями в раствор промежуточного соединения 177a (1,1 г, 2,52 ммоль) в DCM (40 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой Celite®, промывали с помощью DCM и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 1,34 г (100%) промежуточного соединения 177 (de: 90%).

## Получение промежуточного соединения 178



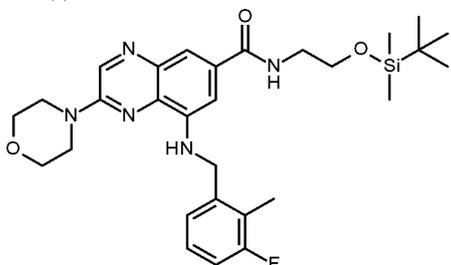
В раствор промежуточного соединения 177 (1,34 г, 3,08 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане, 4М (0,77 мл, 3,08 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и выпаривали. Остаток (1,5 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{SiOH}$  с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г; градиент от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 840 мг (82%) промежуточного соединения 178 (с: 89,6%).

Пример А42. Получение промежуточного соединения 179 (идентичного промежуточному соединению 162)



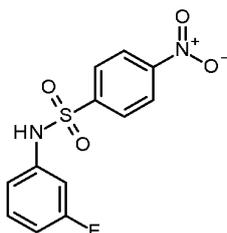
При 10°C добавляли порциями НВТУ (10,093 г, 26,615 ммоль) в смесь промежуточного соединения 4 (9 г, 26,615 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (11,621 мл, 66,536 ммоль) и 2-(трет-бутилдиметилсилил)оксиэтанамин (7 г, 39,922 ммоль) в DMF (165 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и EtOAc. Реакционную смесь экстрагировали и органический слой отделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 22 г остатка, представляющего собой промежуточное соединение, которое поглощали с помощью DCM. Осадок фильтровали. Исходный слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (330 г  $\text{SiO}_2$ , 20-45 мкм, градиент от 100%DCM до 95% DCM 5% MeOH 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 9,6 г (73%) промежуточного соединения 179.

## Получение промежуточного соединения 180



В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 179 (1 г, 2,02 ммоль), 3-фтор-2-метилбензиламина (0,262 мл, 2,0 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,315 г, 4,036 ммоль) в трет-амиловом спирте (10 мл) дегазировали с  $\text{N}_2$ . Добавляли 2-дихлоргексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (47,09 мг, 0,101 ммоль) и предкатализатор Brettphos первого поколения (80,6 мг, 0,101 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и EtOAc. Реакционную смесь экстрагировали. Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток (1,35 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г  $\text{SiO}_2$ , 20-45 мкм, градиент от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 845 мг (76%) промежуточного соединения 180, которое непосредственно использовали в следующих стадиях без какой-либо дополнительной очистки.

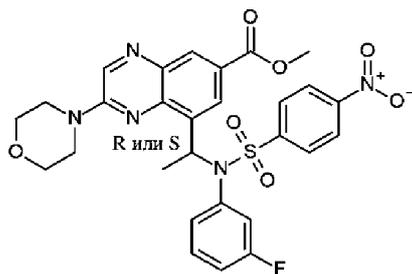
## Пример А43. Получение промежуточного соединения 181



Обрабатывали 3-фторанилин 4-нитрофенилсульфонилхлоридом в дихлорметане с использованием

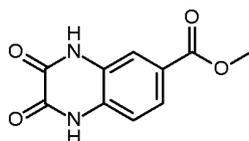
пиридина в качестве основания. Процедуру выполняли в масштабе 100 и 300 г фторанилина со средним выходом 90%.

Получение промежуточного соединения 182



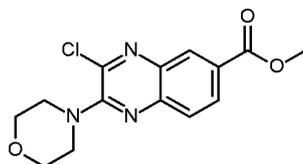
Промежуточное соединение 15b (1,0 экв.) и промежуточное соединение 181 (1,5) растворяли в THF (10 объемов). Затем при 0°C добавляли трибутилфосфин (n-Bu<sub>3</sub>P) (3-4 эквивалента) и ди-изо-пропилазодикарбоксилат (DIAD) (3-4 эквивалента). Реакция является экзотермической и поддерживается при температуре 0°C в ходе добавлений, что оказалось важным параметром для избежания значительного снижения е.е. (рацемический материал получали по достижении повышения температуры до 35°C в ходе добавления DIAD). После завершения добавления реагентов температуру повышали до 30°C, а после завершения превращения (как правило, через 16 ч) добавляли воду. Растворитель меняли на DCM для промывания и экстракции. Затем DCM выпаривали. Остаток суспендировали в 10 объемах метанола и осадок фильтровали. Процедуру в указанном порядке выполняли в масштабе 50 г промежуточного соединения 15b с 3,0 эквивалента как n-Bu<sub>3</sub>P, так и DIAD с получением промежуточного соединения 182 с выходом 76% (е.е.: 75,1) и в масштабе 200 г промежуточного соединения 15b с 4,0 эквивалента как n-Bu<sub>3</sub>P, так и DIAD с получением промежуточного соединения 182 с выходом 56% (е.е.: 82,5%).

Пример А44. Получение промежуточного соединения 184



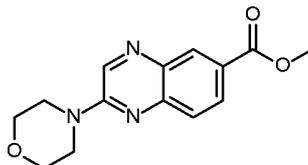
Конденсацию метил-3,4-диаминобензоата с диэтилоксалатом (8,0 эквивалента) в толуоле (10 объемов) выполняли при температуре появления конденсата в течение 88 ч. После завершения превращения смесь концентрировали до остаток, который промывали МТВЕ. После сушки получали промежуточное соединение 184 с выходом 90%.

Получение промежуточного соединения 185



Промежуточное соединение 184 растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (10 объемов). Затем добавляли диметилформамид (1,0 эквивалента), а затем тионилхлорид (4,0 эквивалента). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч, охлаждали до 15°C и медленно добавляли воду (5 объемов). После разделения фаз органический слой промывали дважды водой (10 объемов) и растворитель заменяли на 2-Ме-THF (15 объемов). Добавляли триэтиламин (3,0 эквивалента), а затем морфолин (1,0 эквивалента) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения превращения добавляли воду (10 объемов) и слои разделяли. Затем водную фазу промывали 2-МеТНФ (5 объемов). Объединенные органические слои промывали водой (5 объемов), концентрировали до получения остатка в виде твердого вещества, которое суспендировали в МТВЕ (5 объемов). Осадок фильтровали и высушивали с получением промежуточного соединения 185 с выходом 70%.

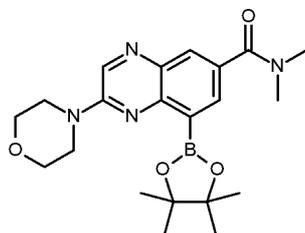
Получение промежуточного соединения 186



Промежуточное соединение 185 растворяли в дихлорметане (10 объемов) и добавляли 1,8-диазобисцикло[5,4,0]ундец-7-ен (2,0 эквивалента). Добавляли Pd/C (10, 50% влажность, 7% мол.) и смесь гидрогенизировали (50 psi) в течение 24 ч. После завершения превращения смесь фильтровали через слой celite® и к фильтрату добавляли MnO<sub>2</sub> (0,1 эквивалента). Смесь нагревали до 30-40°C, затем снова

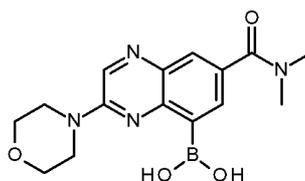
фильтровали на celite® и фильтрат концентрировали до 1-2 объемов. Растворитель заменяли на метил-трет-бутиловый эфир (5-7 объемов), смесь охлаждали до 5-10°C и перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением промежуточного соединения 186 с выходом 86% (99,4% чистота).

Пример A45. Получение промежуточного соединения 190



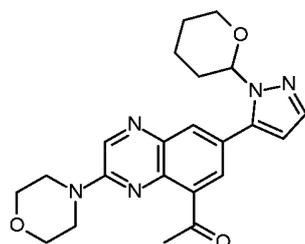
Суспензию промежуточного соединения 5 (1,03 г, 2,72 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,38 г, 5,44 ммоль) и калия ацетата (1,07 г, 10,9 ммоль) в 1,4-диоксане (10,5 мл) дегазировали азотом. Добавляли ди-хлор(дифенилфосфиноферроцен)палладий (99,5 мг, 0,136 ммоль) и смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Полученный в результате раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, поглощали соевым раствором (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г, градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM 90%, MeOH 10%) с получением смеси промежуточного соединения 190 и промежуточного соединения 191 (905 мг, отношение 55/45) в виде оранжевой пены.

Получение промежуточного соединения 191



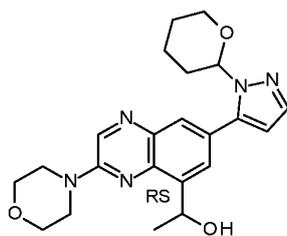
Натрия периодат (703 мг, 3,29 ммоль) добавляли в раствор смеси промежуточного соединения 190 и промежуточного соединения 191 (903 мг, отношение 55/45) в THF (5,52 мл) и воде (17,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли (43,8 мл, 43,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный в результате раствор гасили водой (50 мл) и экстрагировали смесью DCM/MeOH (8/2, 3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г, градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM 90%, MeOH 10%) с получением (780 мг, 100%) промежуточного соединения 191 в виде ярко-оранжевого порошка.

Пример A46. Получение промежуточного соединения 192



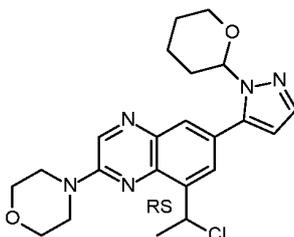
В сосуде Шленка раствор промежуточного соединения 55a (1 г; 2,97 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-бороновой кислоты сложного пинаколато эфира (1,08 г; 3,87 ммоль) и калия карбоната (0,82 г; 5,95 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) дегазировали азотом. Pd-Cl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (244 мг; 0,3 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до к.т., смесь выливали в смесь воды и EtOAc, затем фильтровали через слой celite®. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния, полученный в результате остаток поглощали смесью пентана и Et<sub>2</sub>O. Осадок фильтровали с получением 0,42 г (35%) промежуточного соединения 192. Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением дополнительных 0,7 г (58%) промежуточного соединения 192.

Получение промежуточного соединения 193



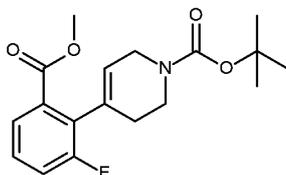
В раствор промежуточного соединения 192 (0,42 г; 1,03 ммоль) в MeOH (15 мл) и DCM (5 мл) добавляли натрия борогидрид (43 мг; 1,13 ммоль) и смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч. Затем добавляли DCM и воду. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×) и объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенное вещество (0,45 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г, подвижная фаза: 45% гептана, 50% AcOEt, 5% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH) с получением 200 мг (47%) промежуточного соединения 193.

Получение промежуточного соединения 194



Промежуточное соединение 194 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 52, с применением промежуточного соединения 193 в качестве исходного материала (непосредственно применяли без очистки для следующей стадии).

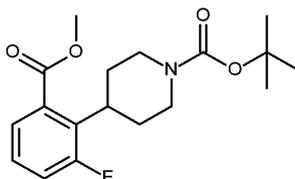
Пример A47. Получение промежуточного соединения 197



Реакцию проводили дважды с использованием 12,17 г метил-2-бром-3-фторбензоата и разные реакционные смеси смешивали для обработки и очистки.

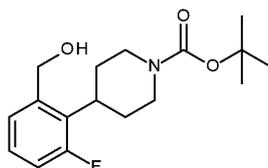
В атмосфере N<sub>2</sub> к смеси метил-2-бром-3-фторбензоата (24,34 г, 104,45 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (48,44 г, 156,67 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (66,51 г, 313,34 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (250 мл) и дистиллированной воды (75 мл) добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (4,27 г, 5,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи, выливали в воду и фильтровали через слой Celite®. Органический слой экстрагировали с помощью DCM, отделяли, высушивали, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток (55,6 г) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 220 г, подвижная фаза: 100% DCM). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Полученный в результате остаток (37,9 г) кристаллизовали из пентана и осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 17,6 г (50%) промежуточного соединения 197.

Получение промежуточного соединения 198



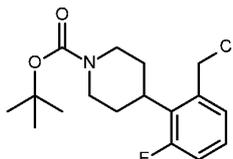
Смесь промежуточного соединения 197 (16,50 г, 49,20 ммоль) и катализатора Перлмана (1,40 г, 9,84 ммоль) в MeOH (170 мл) гидрогенизировали в реакторе Парра (2 атмосферы) в течение 12 ч при комнатной температуре. После удаления H<sub>2</sub> катализатор фильтровали через слой Celite®, промывали с помощью DCM и фильтрат концентрировали с получением 16,4 г (99%) промежуточного соединения 198.

Получение промежуточного соединения 199



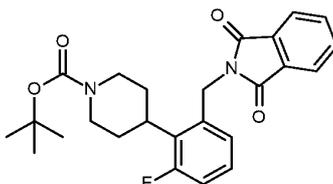
К смеси промежуточного соединения 198 (16,40 г, 48,61 ммоль) в THF (200 мл) при 5°C в атмосфере N<sub>2</sub> частями добавляли алюмогидрид лития (1,85 г, 48,61 ммоль). Смесь перемешивали при 5°C в течение 3 ч. Затем к смеси при -5°C по каплям добавляли EtOAc с последующим добавлением воды. Суспензию фильтровали через слой Celite®. Органический слой разделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 15,18 г (количественно) промежуточного соединения 199.

Получение промежуточного соединения 200



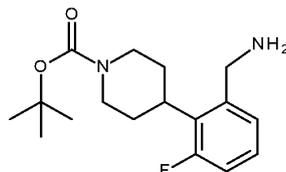
В раствор промежуточного соединения 199 (9,23 г; 29,8 ммоль) в DCM (100 мл), охлажденного до 0°C, медленно добавляли триметиламин (6,22 мл; 44,7 ммоль), а затем метасульфонила хлорид (3,46 мл; 44,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: градиент от 80% гептана, 20% AcOEt до 60% гептана, 40% AcOEt). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением (9,1 г, 93%) промежуточного соединения 200.

Получение промежуточного соединения 201



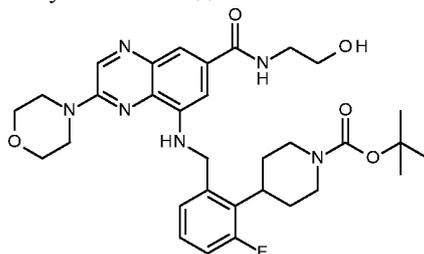
Смесь промежуточного соединения 200 (3,15 г; 9,61 ммоль), калия фталимида (1,87, 10,09 ммоль) в DMF (24 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Нерастворимое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением (4,3 г, 100%) промежуточного соединения 201.

Получение промежуточного соединения 202



Смесь промежуточного соединения 201 (4,3 г, 4,81 ммоль), гидразина моногидрата (2,2 мл, 35,87 ммоль) в EtOH (142 мл) нагревали до 80°C в течение 3 ч 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали до сухого состояния. Добавляли DCM и остаток перемешивали в течение 10 мин. Нерастворимое вещество фильтровали и промывали с помощью DCM. Фильтрат очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г SiOH, 35-40 мкм, градиент от 100% DCM до 80% DCM, 20% CH<sub>3</sub>OH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением (1,75 г, 58%) промежуточного соединения 202.

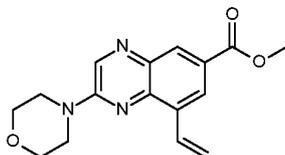
Пример A48. Получение промежуточного соединения 205



TBAF (1M в THF, 0,624 мл, 0,624 ммоль) каплями добавляли в раствор промежуточного соединения

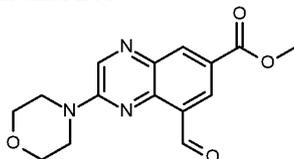
204 (0,41 г, 0,567 ммоль) в THF (15 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Раствор выливали в ледяную воду, экстрагировали с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,56 г промежуточного соединения 205, которое непосредственно использовали в следующей стадии.

Пример A49. Получение промежуточного соединения 210



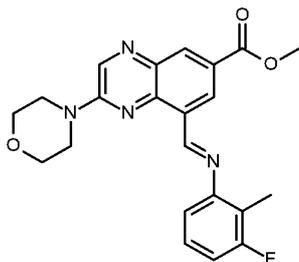
В реакторе Шленка раствор промежуточного соединения 3a (5,00 г; 14,2 ммоль), винилброновой кислоты сложного пинаколового эфира (3,28 г; 21,3 ммоль) и калия фосфата (4,52 г; 21,3 ммоль) в диоксане (120 мл) и воде (30 мл) продували с помощью N<sub>2</sub>. Затем добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf). DCM (581 мг; 710 мкмоль). Реакционную смесь снова продували N<sub>2</sub> и нагревали при 90°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали последовательно водой и насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали in vacuo. Остаток (7,31 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 330 г, подвижная фаза: градиент от гептан 80%, EtOAc 20% до гептан 50%, EtOAc 50%) с получением бледно-желтого липкого твердого вещества, которое растирали в Et<sub>2</sub>O. Осадок фильтровали на стеклянной фритте с получением 2,32 г (55%) промежуточного соединения 210 в виде бледно-желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 211



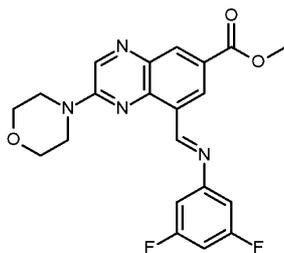
Раствор промежуточного соединения 210 (2,32 г; 7,75 ммоль), осмия тетроксид, 2,5% в бутаноле (5,01 мл; 0,388 ммоль), натрия периодата (5,80 г; 27,1 ммоль) в THF (115 мл) и воды (45 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали in vacuo. Полученный в результате остаток растирали в MeOH, твердое вещество фильтровали на стеклянной фритте и высушивали in vacuo с получением 1,86 г (80%) промежуточного соединения 211 в виде желтого-коричневого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 212



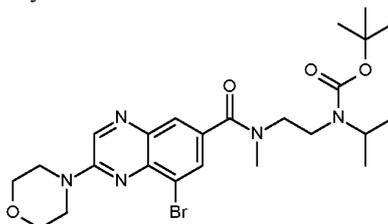
В закрытой пробирке 3-фтор-2-метиланилин (530 мкл; 4,64 ммоль) и молекулярные сита 4Å (4,60 г) добавляли в раствор промежуточного соединения 211 (700 мг; 2,32 ммоль) в сухом DCM (22 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение выходных. Добавляли дополнительные молекулярные сита 4Å (1,20 г) и смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Добавляли дополнительно 3-фтор-2-метиланилин (132 мкл; 1,16 ммоль) и молекулярные сита 4Å (500 мг) и смесь снова перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Смесь фильтровали на стеклянной фритте и фильтрат выпаривали in vacuo с получением 1,41 г промежуточного соединения 212 в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали в следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 214



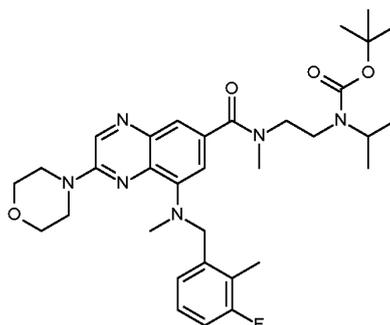
Промежуточное соединение 214 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 212, с применением промежуточного соединения 211 и 3,5-дифторанилина в качестве исходных материалов (516 мг, применяли без очистки на следующей стадии).

Пример A50. Получение промежуточного соединения 239



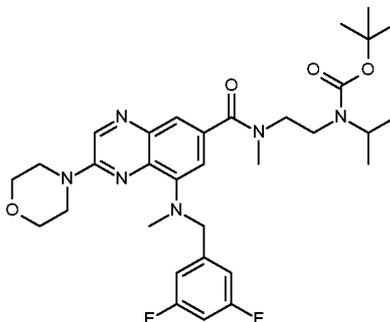
NaH (60% дисперсию в минеральном масле) (948,5 мг, 23,72 ммоль) добавляли порциями в раствор промежуточного соединения 238 (5,6 г, 10,7 ммоль) в DMF (60 мл) в азоте, охлажденном до 0-5°C (охлаждение ледяной баней). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 15 мин, затем добавляли йодметан (1,41 мл, 22,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду и органический слой экстрагировали с помощью EtOAc. Неочищенный остаток (4,5 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 4 г (66%) промежуточного соединения 239.

Получение промежуточного соединения 241



Промежуточное соединение 241 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 239, с применением промежуточного соединения 240 в качестве исходного материала (19 мг, 4%).

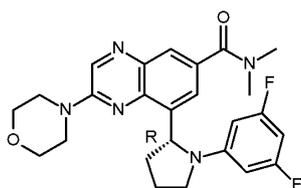
Получение промежуточного соединения 244



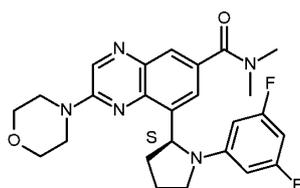
Промежуточное соединение 244 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 239, с применением промежуточного соединения 243 в качестве исходного материала (42 мг, 9%).

В. Получение конечных соединений.

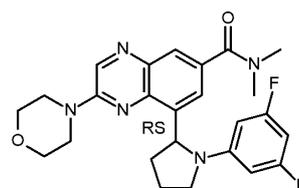
Пример В1. Получение соединений 1, 2 и 26



Соединение 1



Соединение 2



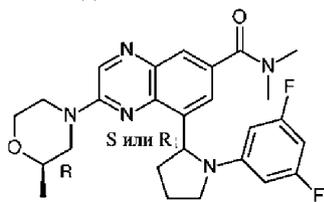
Соединение 26

В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 9 (1,1 г; 3,10 ммоль), 1-бром-3,5-дифторбензола (0,53 мл; 4,64 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,03 г; 12,38 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли хантфос (17,9 мг; 0,31 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (69 мг; 0,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Добавляли  $\text{EtOAc}$  и смесь фильтровали через слой celite®. Фильтрат отделяли и органический слой промывали соевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток (1,54 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 150 г; подвижная фаза: 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98%  $\text{DCM}$ , 2%  $\text{MeOH}$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 400 мг (28%) соединения 26. Соединение 26 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 60%  $\text{CO}_2$ , 40%  $\text{EtOH}$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2 фракций.

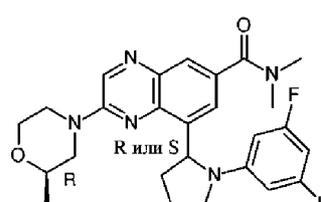
Фракция 1: 178 мг, которые растворяли в  $\text{ACN}$ . Затем добавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  и гептан. Осадок фильтровали и высушивали с получением 105 мг (7%) соединения 1. М.П.:  $100^\circ\text{C}$  (К).

Фракция 2: 170 мг, которые растворяли в  $\text{ACN}$ . Затем добавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  и гептан. Осадок фильтровали и высушивали с получением 93 мг (12%) соединения 2. М.П.:  $100^\circ\text{C}$  (К).

Получение соединений 3 и 4



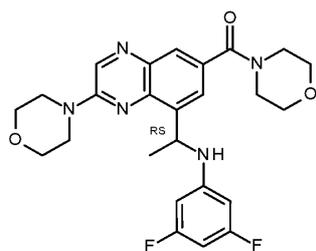
Соединение 3



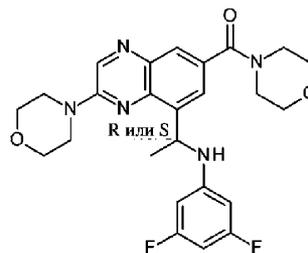
Соединение 4

В закрытом сосуде 1-бром-3,5-дифторбензол (0,137 мл; 1,20 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (779 мг; 2,39 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 37 (300 мг; 0,80 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл). Смесь осторожно дегазировали под вакуумом и заполняли обратно  $\text{N}_2$  (3×). Затем добавляли  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (18 мг; 0,08 ммоль) и хантфос (92 мг; 0,16 ммоль) и смесь снова осторожно дегазировали в вакууме и опять заполняли  $\text{N}_2$  (3×). Реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь фильтровали через слой celite®. Фильтрационный осадок промывали  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (9/1) и фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток поглощали с помощью  $\text{DCM}$  и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Слои отделяли и водный слой экстрагировали с помощью  $\text{DCM}$  (2×). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (512 мг, зеленая пена) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы; 5 мкм, 150×30,0 мм; градиент: от 98%  $\text{DCM}$ , 2%  $\text{MeOH}$  (+10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) до 90%  $\text{DCM}$ , 10%  $\text{MeOH}$  (+ 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (148 мг, зеленое масло) очищали с помощью ахиральной SFC (CHIRALPAK AD-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 70%  $\text{CO}_2$ , 30%  $\text{EtOH}$  (0,3%  $i\text{PrNH}_2$ )). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2 фракций, которые сублимировали с водой- $\text{ACN}$  с получением, соответственно, 48 мг (13%, бледно-желтое рассыпчатое твердое вещество) соединения 4 и 53 мг (14%, бледно-желтое рассыпчатое твердое вещество) соединения 3.

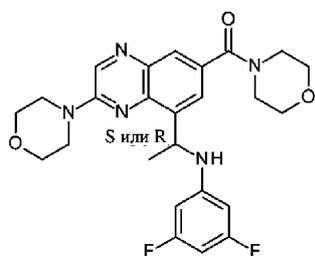
Получение соединений 7, 8 и 9



Соединение 7



Соединение 8



Соединение 9

В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 44 (130 мг; 0,35 ммоль), 1-бром-3,5-дифторбензола (48 мкл; 0,42 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (22,8 мг; 0,70 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (1,70 мл) продували с помощью  $\text{N}_2$ . Добавляли предкатализатор Brettphos первого поколения (14 мг; 17,5 мкмоль). Реакционную смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  и нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. добавляли дополнительно 1-бром-3,5-дифторбензол (48 мкл; 0,42 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (22,8 мг; 0,70 ммоль). Смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  и добавляли предкатализатор Brettphos первого поколения (14 мг; 17,5 мкмоль). Смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  и нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. неочищенное вещество объединяли с другой порцией, полученной в результате реакции, проведенной с 20 мг промежуточного соединения 44. Добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли. Водный слой нейтрализовали твердым  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (277 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм; 10 г; градиент: от 100% DCM до 90% DCM, 10% ацетона). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением желтого масла, которое растирали в  $\text{Et}_2\text{O}$ . Осадок фильтровали и высушивали в вакууме с получением 122 мг (62%, желтая пена) соединения 7. М.Р.:  $206^\circ\text{C}$  (DSC).

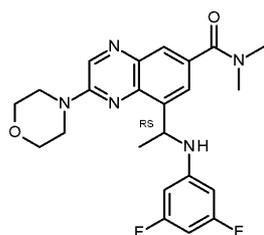
86 мг соединения 7 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 75%  $\text{CO}_2$ , 25% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые сублимировали с водой-ACN с получением, соответственно, 39 мг (20%, бледно-желтое рассыпчатое твердое вещество) соединения 8 и 41 мг (21%, бледно-желтое рассыпчатое твердое вещество) соединения 9.

Альтернативный путь.

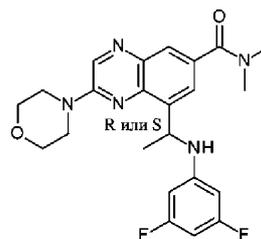
В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 45 (1,5 г; 20,91 ммоль) и 3,5-дифторанилина (1,9 г; 14,53 ммоль) в DMF (250 мл) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Раствор выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (200 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 40 г; подвижная фаза: 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 98% DCM, 2% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 460 мг соединения 7.

260 мг соединения 7 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 75%  $\text{CO}_2$ , 25% MeOH (0,3%  $i\text{PrNH}_2$ )). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 111 мг соединения 8 (очищенного до 88% с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР) и 102 мг соединения 9. 111 мг соединения 8 очищали с помощью ахиральной SFC (CYANO, 6 мкм, 150×21,2 мм; подвижная фаза: 85%  $\text{CO}_2$ , 15% MeOH (0,3%  $i\text{PrNH}_2$ )). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (98 мг) кристаллизовали с пентаном и  $\text{Et}_2\text{O}$ . Осадок фильтровали и высушивали с получением 49 мг соединения 8. М. Р.:  $100^\circ\text{C}$  (смола, К).

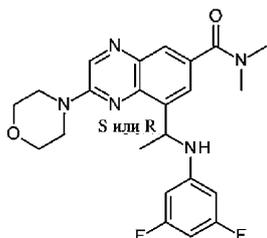
Получение соединений 11, 12 и 13



Соединение 11



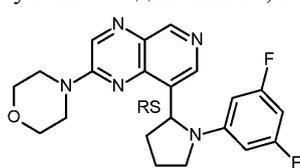
Соединение 12



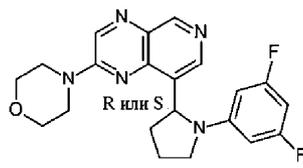
Соединение 13

В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 19 (283 мг; 0,86 ммоль), 1-бром-3,5-дифторбензола (147 мкл; 1,29 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (560 мг; 1,72 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (4,20 мл) продували с помощью  $\text{N}_2$ . Добавляли предкатализатор Brettphos первого поколения (34 мг; 43 мкмоль) и BrettPhos (9 мг; 17 мкмоль). Реакционную смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  и нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. добавляли 1-бром-3,5-дифторбензол (147 мкл; 1,29 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (560 мг; 1,72 ммоль). Смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  и добавляли предкатализатор Brettphos первого поколения (34 мг; 43 мкмоль) и BrettPhos (9 мг; 17 мкмоль). Реакционную смесь продували с помощью  $\text{N}_2$  и нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. неочищенное вещество разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой celite®. Фильтрат выпаривали в вакууме до сухого состояния. Остаток (700 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 100% DCM до 95% DCM, 5% (iPrOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90/10)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением желтого масла, которое растирали с диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме с получением 323 мг (85%, бледно-желтое твердое вещество) соединения 11 (М.Р.:  $228^\circ\text{C}$  (DSC)). Соединение 11 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 80%  $\text{CO}_2$ , 20% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$ , выпаривали и высушивали в вакууме с получением 116 мг (28%, грязно-белое твердое вещество) соединения 12 (М. Р.:  $218^\circ\text{C}$  (DSC)) и 117 мг (28%, грязно-белое твердое вещество) соединения 13 (М.Р.:  $217^\circ\text{C}$  (DSC)).

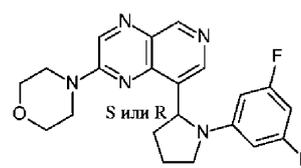
Получение соединения 23, 24 и 25



Соединение 23



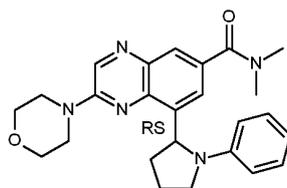
Соединение 24



Соединение 25

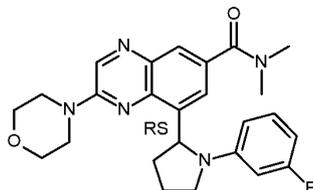
В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 64 (360 мг; 1,26 ммоль), 1-бром-3,5-дифторбензола (216 мкл; 1,89 ммоль) и натрия трет-бутоксид (242 мг; 2,52 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) дегазировали в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем добавляли 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (38 мг; 0,13 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (58 мг; 0,06 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Смесь выливали в воду и фильтровали через слой celite®. Органический слой экстрагировали с помощью DCM, отделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (400 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH, 15 мкм; градиент: от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH, 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (300 мг) поглощали с помощью DIPE/CAN (капель). Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 160 мг (32%) соединения 23. Соединение 23 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 70%  $\text{CO}_2$ , 30% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 64 мг (13%) соединения 24 (М. Р.:  $100^\circ\text{C}$  (смола, K)) и 70 мг (14%) соединения 25 (М. Р.:  $98^\circ\text{C}$  (смола, K)).

Получение соединения 27



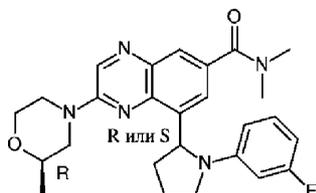
Соединение 27 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 9 и бромбензола в качестве исходных материалов (30 мг, 16%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 28

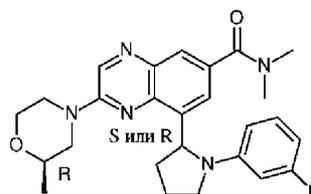


Соединение 28 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 9 и 1-бром-3-фторбензола в качестве исходных материалов (46 мг, 24%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединений 29 и 30



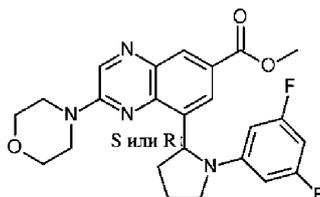
Соединение 29



Соединение 30

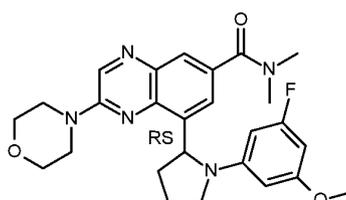
Соединение 29 и 30 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 3, с применением промежуточного соединения 37 и 1-бром-3-фторбензола в качестве исходного материала. Рацемическое соединение очищали с помощью ахиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые сублимировали с водой-ACN с получением, соответственно, 39 мг (11%, бледно-зеленое рассыпчатое твердое вещество) соединения 29 и 33 мг (9%, бледно-зеленое рассыпчатое твердое вещество) соединения 30.

Получение соединения 31



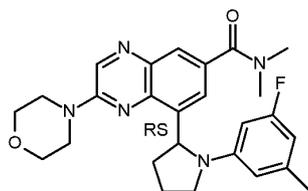
Соединение 31 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 25 и 1-бром-3,5-дифторбензола в качестве исходных материалов (300 мг, 13%). М. Р.: 213°C (DSC).

Получение соединения 32



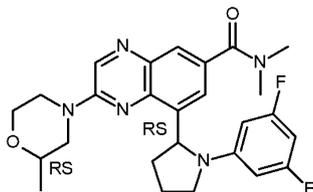
Соединение 32 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 9 и 3-бром-5-фторанизола в качестве исходных материалов (85 мг, 25%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 35



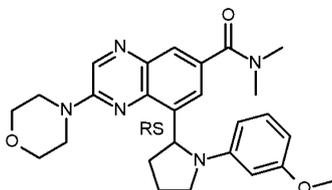
Соединение 35 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 9 и 3-бром-5-фтортолуола в качестве исходных материалов (83 мг, 25%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 36



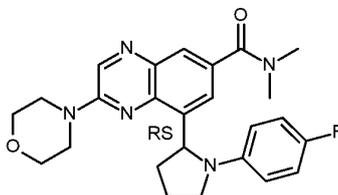
Соединение 36 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 71 и 1-бром-3,5-дифторбензола в качестве исходных материалов (90 мг, 34%). Соединение 36 получали в виде смеси 3 диастереоизомеров.

Получение соединения 41



Соединение 41 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 9 и 3-броманизола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии, 16 мг, 3%). М.П.: 80°C (смола, К).

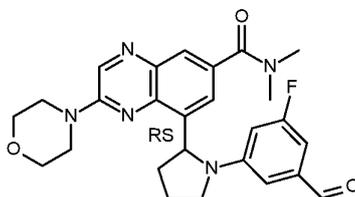
Получение соединения 42



Соединение 42 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 23, с применением промежуточного соединения 9 и 4-бромфторбензола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии, 69 мг, 27%).

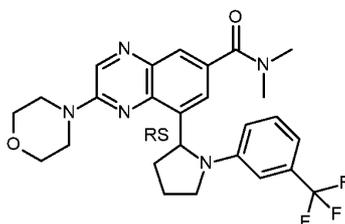
М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 44



Соединение 44 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 23, с применением промежуточного соединения 9 и 3-бром-5-фторбензальдегида в качестве исходных материалов (95 мг, 24%). М.П.: 80°C (смола, К).

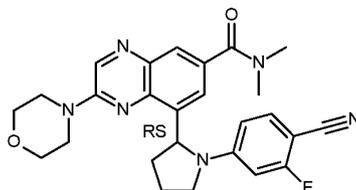
Получение соединения 52



В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 9 (100 мг; 0,28 ммоль), 3-бромбензо-

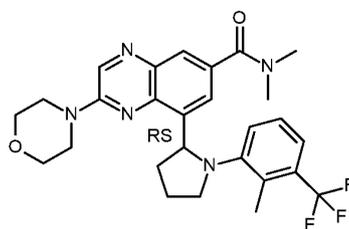
трифторида (95 мг; 0,42 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (183 мг; 0,56 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) дегазировали в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем добавляли 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (17 мг; 0,06 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 мг; 0,03 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. Смесь выливали в воду и фильтровали через слой celite®. Органический слой экстрагировали с помощью DCM, отделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (180 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы, 5 мкм;  $150 \times 30,0$  мм; градиент: от 98% DCM, 2% MeOH (+10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) до 92% DCM, 8% MeOH (+10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (33 мг) сублимировали с водой/ACN 80/20 с получением 32 мг (23%) соединения 52. М.П.:  $80^\circ\text{C}$  (смола, К).

Получение соединения 54



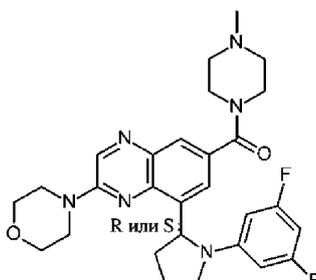
Соединение 54 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 52, с применением промежуточного соединения 9 и 4-бром-2-фторбензонитрила в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 37 мг, 28%). М.П.:  $80^\circ\text{C}$  (смола, К).

Получение соединения 55



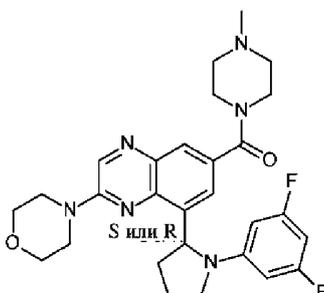
Соединение 55 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 52, с применением промежуточного соединения 9 и 2-бром-2-метил-3-(трифторметил)бензола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 16 мг, 11%). М.П.:  $80^\circ\text{C}$  (смола, К).

Получение соединения 57



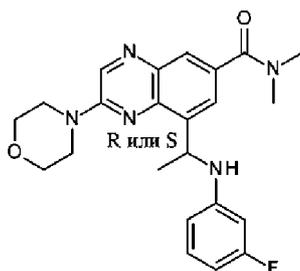
Соединение 57 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 52, с применением промежуточного соединения 81 и 1-бром-3,5-дифторбензола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 31 мг, 24%, белый порошок). М.П.:  $80^\circ\text{C}$  (смола, К).

Получение соединения 58



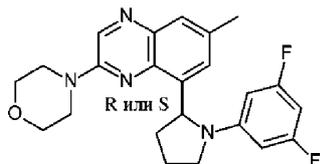
Соединение 58 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 52, с применением промежуточного соединения 82 и 1-бром-3,5-дифторбензола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 36 мг, 28%, белый порошок). М.П.:  $80^\circ\text{C}$  (смола, К).

Получение соединения 85



Соединение 85 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 11, с применением промежуточного соединения 14 и 1-бром-3-фторбензола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 36 мг, 29%, бледно-желтое рассыпчатое твердое вещество).

Получение соединений 106 и 107



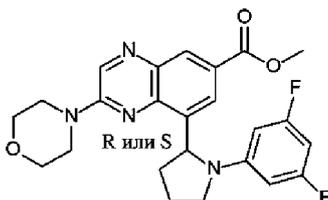
Соединение 106



Соединение 107

Соединение 106 и 107 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 52, с применением промежуточного соединения 114 и 1-бром-3,5-дифторбензола в качестве исходных материалов. Остаток (0,6 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; подвижная фаза: 50% гептана, 50% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (160 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OD-H, 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 57 мг (10%) соединения 106 (М.Р.: 80°C, смола, К) и 60 мг (10%) соединения 107 (М.Р.: 80-90°C, смола, К).

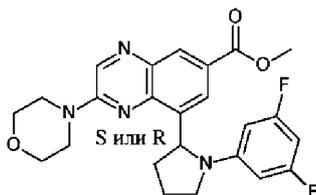
Получение соединения 249



Эксперимент выполняли 4 раза с одинаковым количеством (580 мг; 1,46 ммоль) промежуточного соединения 24.

В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 24 (580 мг; 1,46 ммоль), 1-бром-3,5-дифторбензола (0,29 мл; 2,54 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 г; 3,39 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (101 мг; 0,34 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (155 мг; 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc, фильтровали через слой celite®. Фильтрат отделяли и органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток (4 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г; подвижная фаза: 65% гептана, 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 950 мг (31%) соединения 249. М.Р.: 211°C (DSC).

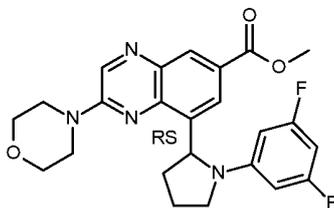
Получение соединения 252



В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 25 (1,73 г; 5,05 ммоль), 1-бром-3,5-дифторбензола (750 мкл; 6,57 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,47 г; 7,58 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли хантphos (292 мг; 0,51 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (231 мг; 0,25 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O, фильтровали через слой celite® и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (1,5 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна не-

правильной формы, 15-40 мкм; 80 г; подвижная фаза: 65% гептана, 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,04 г (60%) промежуточного соединения 25 и остаток промежуточного соединения поглощали с помощью Et<sub>2</sub>O. Осадок фильтровали и высушивали в вакууме с получением 300 мг (13%) соединения 252.

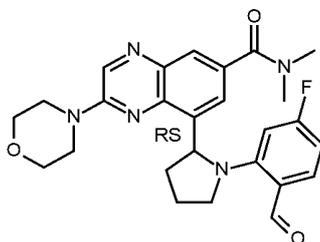
Получение соединения 254



Эксперимент выполняли 12 раз с одинаковым количеством (475 мг; 1,39 ммоль) промежуточного соединения 23.

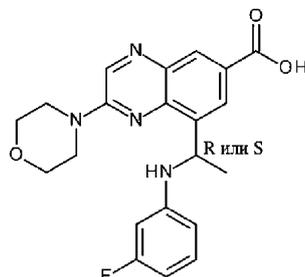
Соединение 254 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 249, с применением промежуточного соединения 23 и 1-бром-3,5-дифторбензола в качестве исходных материалов (1,7 г, 22%).

Получение соединения 255



Соединение 255 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 249, с применением промежуточного соединения 9 и 2-бром-4-фторбензальдегида в качестве исходных материалов (120 мг, 22%).

Получение соединения 274

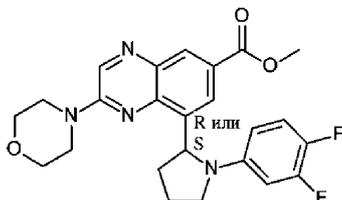


В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 178 (0,2 г; 0,605 ммоль), 1-бром-3-фторбензола (0,079 мл; 0,726 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,394 г; 1,21 ммоль) в трет-амиловом спирте (3 мл) дегазировали с помощью N<sub>2</sub>. Добавляли предкатализатор BrettPhos первого поколения (24 мг; 0,0303 ммоль) и BrettPhos (6,5 мг; 0,012 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью N<sub>2</sub> и нагревали при 110°C в течение 42 ч. После охлаждения до к.т. неочищенное вещество выливали в воду, разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой celite®. Водный слой подкисляли и экстрагировали с помощью DCM, объединенные слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением 94 мг (39%) соединения 274 (е.е.: 90%).

Альтернативное получение соединения 274.

Соединение 262а гидролизвали в THF (10 объемов) с применением NaOH (1,0М в воде, 4 экв.) при 50°C в течение 16 ч. Продукт выделяли путем дистилляции THF, разбавления водой и доведения pH до 6-7 с помощью 2М HCl. Процедуру выполняли в масштабе 18 и 100 г соединения 262а и получали соединение 274 в количественном выходе (е.е.: 97,9%).

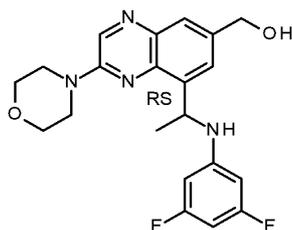
Получение соединения 350



Соединение 350 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соеди-

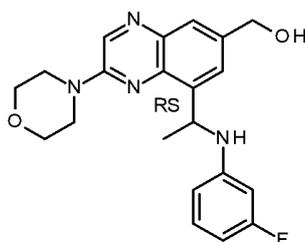
нения 52, с применением промежуточного соединения 24 и 4-бром-1,2-дифторбензола в качестве исходных материалов (250 мг, 19%).

Пример В2. Получение соединения 84



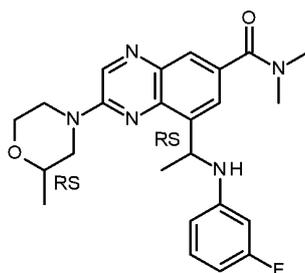
Добавляли раствор тиогликолевой кислоты (24 мкл; 0,34 ммоль) и 1,8-дизабицикло(5,4,0)ундец-7-ена (102 мкл; 0,68 ммоль) в ACN (2 мл) в раствор промежуточного соединения 100 (100 мг; 0,17 ммоль) в ACN (3 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 15 мин, затем добавляли DCM и 10% водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (60 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: 0,4% NH<sub>4</sub>OH, 96% DCM, 4% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (36 мг) очищали с помощью обращенной фазы (X-Bridge-C18; 5 мкм, 30×150 мм; градиент: от 75% (0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 25% ACN до 35% (0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 65% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 30 мг (44%) соединения 84. М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 100



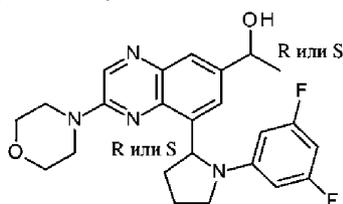
Соединение 100 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 84, с применением промежуточного соединения 108 в качестве исходного материала (75 мг, 82%, бледно-желтое твердое вещество).

Получение соединения 136

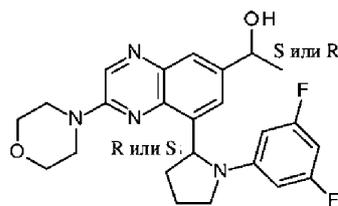


Соединение 136 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 84, с применением промежуточного соединения 128 в качестве исходного материала (39 мг, 44%, грязно-белое твердое вещество). М. Р.: 184°C (DSC).

Пример В3. Получение соединений 15 и 16



Соединение 185

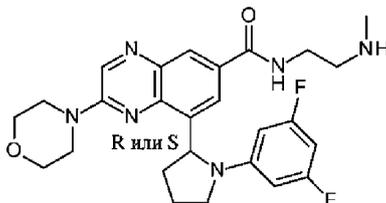


Соединение 16

При 10°C добавляли метилмагния бромид (0,27 мл; 0,82 ммоль) в раствор соединения 250 (0,29 г; 0,68 ммоль) в THF (8 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор перемешивали при 10°C в течение 45 мин. Раствор выливали в насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (285 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 12 г; подвижная

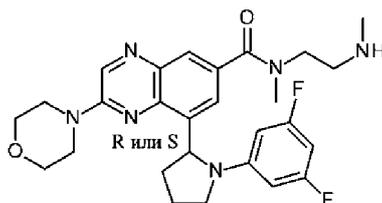
фаза: 96% DCM, 4% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 158 мг фракции 1 и 56 мг фракции 2. Фракцию 1 очищали с помощью обращенной фазы (X-Bridge-C18; 5 мкм, 30×150 мм; градиент: от 65% (0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 35% ACN до 25% (0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 75% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (103 мг) объединяли с 56 мг фракции 2 с получением 159 мг, которые очищали с помощью ахиральной SFC (CHIRALPAK IC, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые сублимировали с водой-ACN (80/20) с получением 70 мг (23%, желтый порошок) соединения 15 (М.Р.: 80°C (смолы, К)) и 56 мг (15%, желтый порошок) соединения 16 (М.Р.: 80°C (смолы, К)).

Пример В4. Получение соединения 17



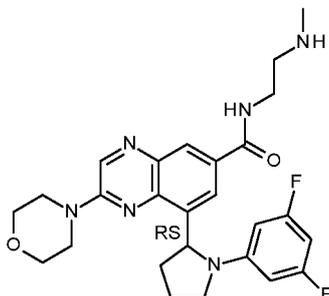
При 0°C добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане) (0,31 мл; 1,26 ммоль) в раствор промежуточного соединения 49 (150 мг; 0,25 ммоль) в ACN (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при к.т. в течение 3 ч. Раствор выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (160 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 40 г; подвижная фаза: 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 45 мг (36%) соединения 17. М.Р.: 170°C (К).

Получение соединения 18



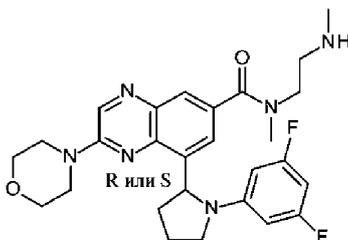
При 0°C добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане) (0,92 мл; 3,68 ммоль) в раствор промежуточного соединения 50 (450 мг; 0,74 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при к.т. в течение 3 ч. Раствор выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (265 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 24 г; подвижная фаза: 60% гептана, 5% MeOH, 35% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 132 мг (35%, желтая пена) промежуточного соединения 18. М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 72



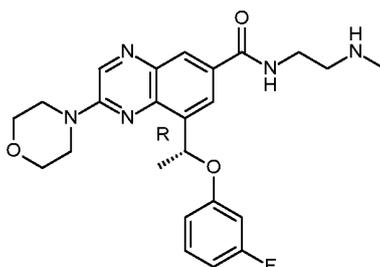
Соединение 72 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 85 в качестве исходного материала (в сублимированном состоянии: 72 мг, 45%, желтый порошок). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 93



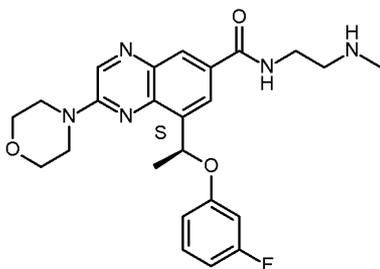
Соединение 93 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 18, с применением промежуточного соединения 103 в качестве исходных материалов (32 мг, 14%, желтая пена). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 122



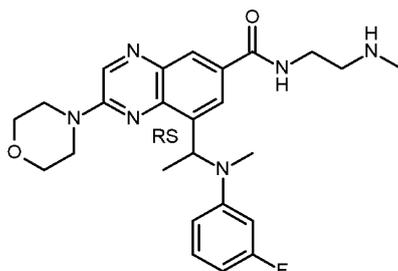
Добавляли HCl (3M в циклопентилметиловом эфире) (0,3 мл; 0,9 ммоль) в раствор промежуточного соединения 118a (163 мг; 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч 30 мин. Затем дополнительно добавляли HCl (3M в циклопентилметиловом эфире) (0,3 мл; 0,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. Добавляли воду и основность смеси медленно повышали с помощью NaHCO<sub>3</sub> (твердого). Слои отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×) и DCM/MeOH (9/1) (2×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (136 мг, оранжевое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 4 г; градиент: от 97% DCM, 3% (MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5) до 85% DCM, 15% (MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (72 мг, бледно-желтое масло) очищали с помощью обращенной фазы (X-Bridge-C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент: от 75% (0,5% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 25% ACN до 35% (0,5% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 65% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 37 мг (28%, желтая пена) соединения 122.

Получение соединения 123



Соединение 123 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 122, с применением промежуточного соединения 118b в качестве исходного материала (30 мг, 21%, бледно-желтая пена). М.Р.: 80°C (смола, К).

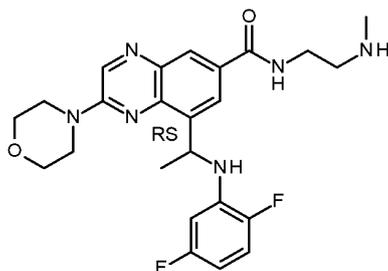
Получение соединения 130



Соединение 130 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 122 в качестве исходного материала (75 мг, 28%). М. Р.: 159°C (DSC).

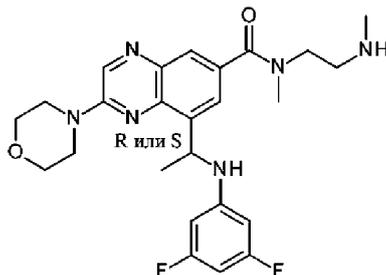
Получение соединения 132

037401



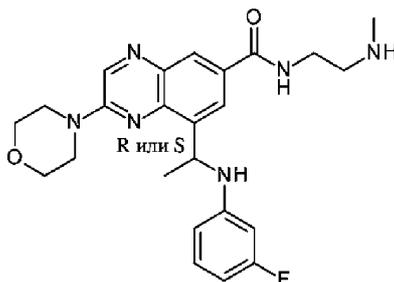
Соединение 132 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 125 в качестве исходного материала (120 мг, 36%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 137

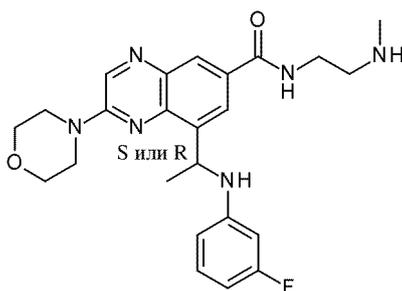


Соединение 137 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 129 в качестве исходного материала (27 мг, 36%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 138



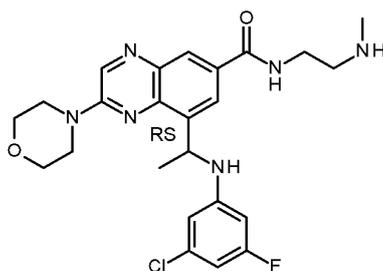
Соединение 138 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 122, с применением промежуточного соединения 132b в качестве исходного материала (41 мг, 56%, желтая пена)



Получение соединения 139.

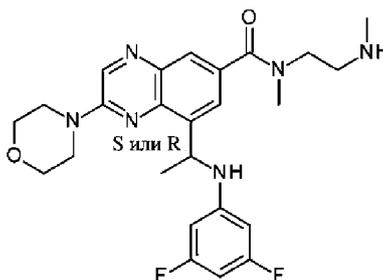
Соединение 139 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 122, с применением промежуточного соединения 132c в качестве исходного материала (37 мг, 50%, желтая пена).

Получение соединения 147



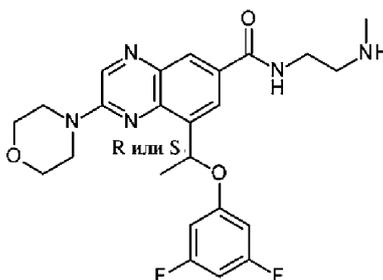
Соединение 147 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 135 в качестве исходного материала (40 мг, 20%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 152



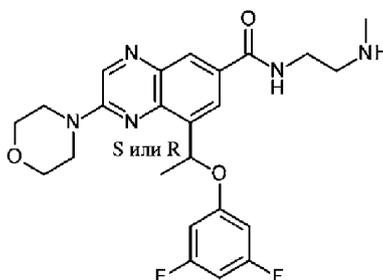
Соединение 152 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 136 в качестве исходного материала (40 мг, 24%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 165



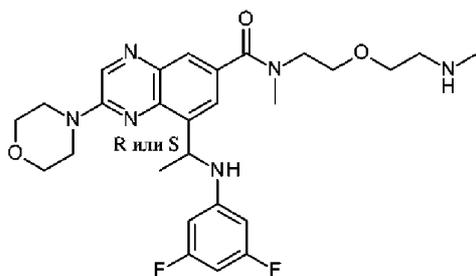
Добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане) (0,75 мл; 3,01 ммоль) в раствор промежуточного соединения 144 (297 мг; 0,52 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч 30 мин. Добавляли воду и основность смеси медленно повышали 10% водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (210 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г; подвижная фаза: от 90% DCM, 10% MeOH, 0,5% NH<sub>4</sub>OH до 85% DCM, 14% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 130 мг (53%) соединения 165. М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 166



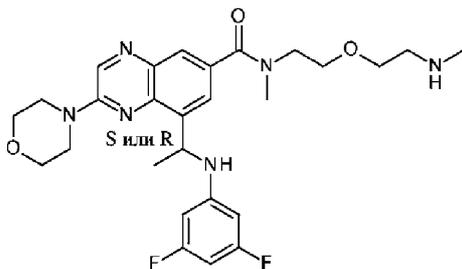
Соединение 166 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 165, с применением промежуточного соединения 145 в качестве исходного материала (120 мг, 43%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 174



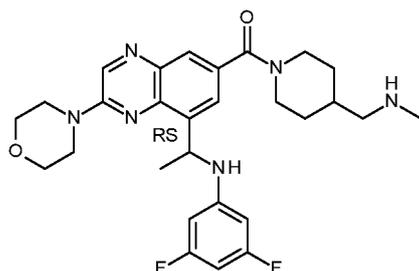
Соединение 174 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 165, с применением промежуточного соединения 148b в качестве исходного материала (42 мг, 49%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 175



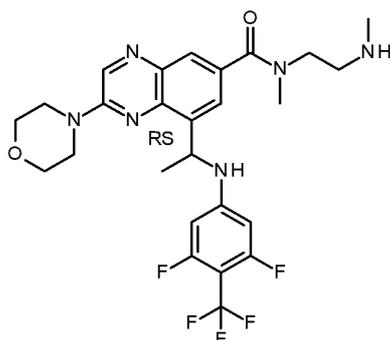
Соединение 175 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 165, с применением промежуточного соединения 148c в качестве исходного материала (38 мг, 45%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 176



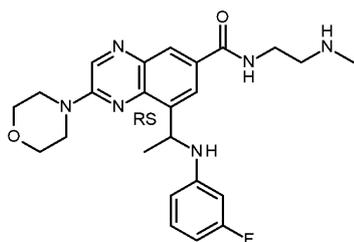
Соединение 176 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 165, с применением промежуточного соединения 149 в качестве исходного материала (98 мг, 32%). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при к.т. в течение 3 ч.

Получение соединения 24

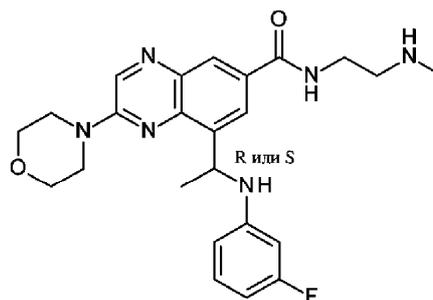


Соединение 224 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 160 в качестве исходного материала (кристаллизовали из диэтилового эфира; 275 мг, 65%). М.Р.: 163°C (DSC).

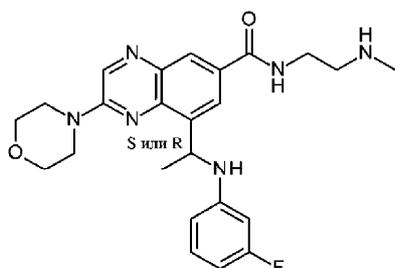
Получение соединений 282, 282a и 282b



Соединение 282



Соединение 282a

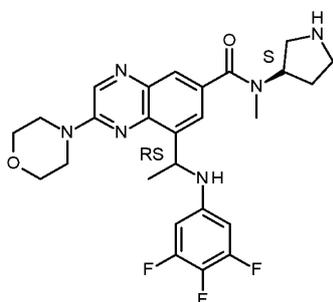


Соединение 282b

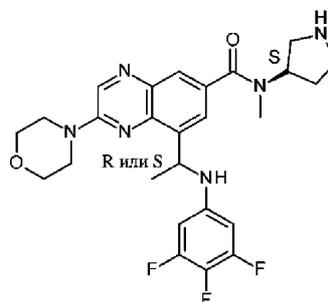
Соединение 282 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 187 в качестве исходного материала. После кристаллизации из MeOH и Et<sub>2</sub>O получали 520 мг соединения 282 (54%), М.П.: 100°C, смола, К.

Соединение 282 (440 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 50% CO<sub>2</sub>, 50% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 189 мг одного соединения, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 120 мг (12%) соединения 282a (М.П.: 100°C, смола, К), и 195 мг другого соединения, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 116 мг (12%) соединения 282b (М.П.: 100°C, смола, К).

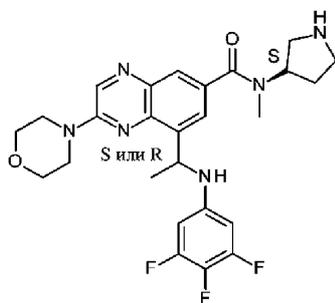
Получение соединений 296, 296a и 296b



Соединение 296



Соединение 296a



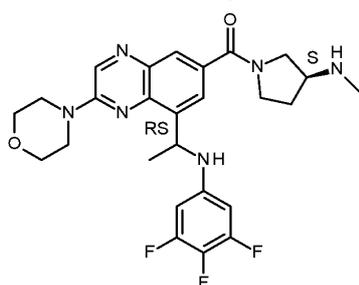
Соединение 296b

Соединение 296 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 188 в качестве исходного материала (725 мг, 87%).

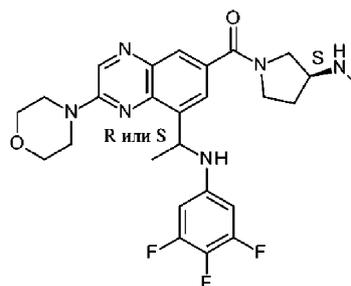
Соединение 296 (700 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 88,2% CO<sub>2</sub>, 11,8% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 219 мг одного соединения, которое кристаллизовали из пентана с получением 180 мг (21%) соединения 296a, и 214 мг другого соединения, которое кристаллизовали из пен-

тана с получением 161 мг (19%) соединения 296b.

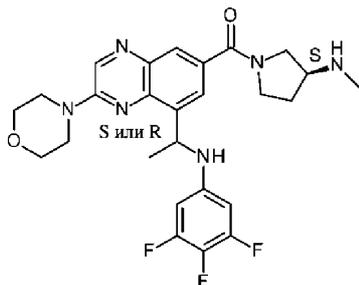
Получение соединений 297, 297a и 297b



Соединение 297



Соединение 297a

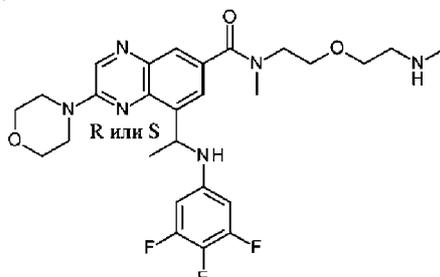


Соединение 297b

Соединение 297 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 189 в качестве исходного материала (465 мг, 73%).

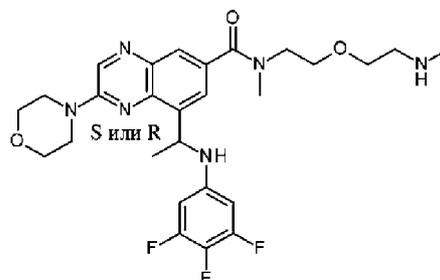
Соединение 297 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 179 мг одного соединения, которое кристаллизовали из DIPE с получением 136 мг (21%) соединения 297a, и 136 мг другого соединения, которое кристаллизовали из DIPE с получением 103 мг (16%) соединения 297b.

Получение соединения 315a



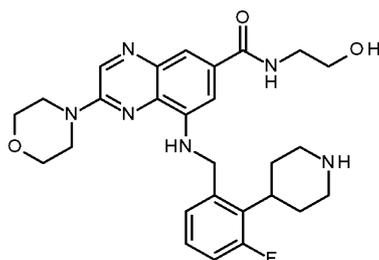
Соединение 315a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 195a в качестве исходного материала (84 мг, 44%, М.Р.: 86°C, смола, К).

Получение соединения 315b



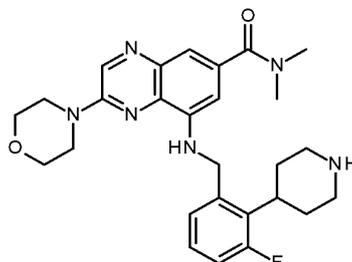
Соединение 315b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 195b в качестве исходного материала (96 мг, 38%, М.Р.: 90°C (смола, К)).

Получение соединения 317



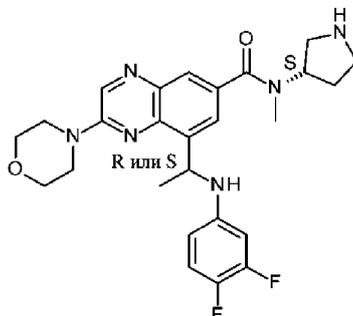
Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1,028 мл, 13,8 ммоль) в раствор промежуточного соединения 205 (0,56 г, 0,92 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание раствора до комнатной температуры и его перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду, повышали ее основность водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10%, и соединение экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток (0,39 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 90% DCM, 10% MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния и полученный в результате остаток кристаллизовали из DIPE. Осадок отфильтровывали и высушивали *in vacuo* с получением 107 мг (23%) соединения 317. М.Р.: 167°C (DSC).

Получение соединения 318



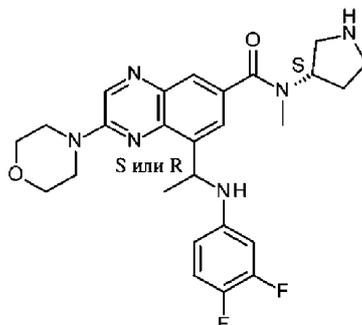
Соединение 318 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 317, с применением промежуточного соединения 203 в качестве исходного материала (75 мг, 30%).

Получение соединения 322a



Соединение 322a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 206a в качестве исходного материала (152 мг, 39%, М.Р.: 122°C, К).

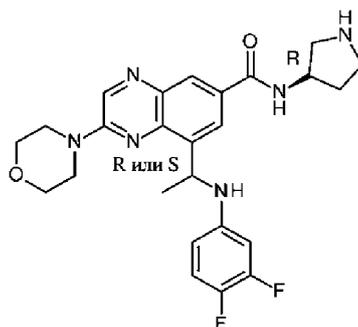
Получение соединения 322b



Соединение 322b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 206b в качестве исходного материала (228 мг, 55%, М.Р.: 80°C, К).

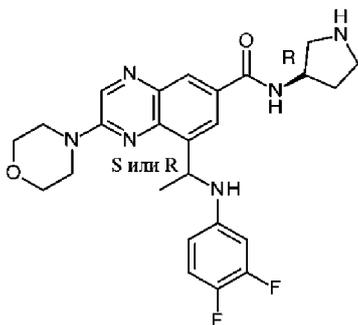
Получение соединения 323a





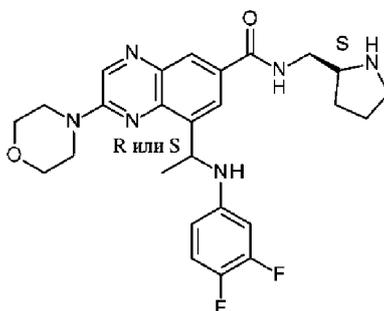
Соединение 325а получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 209а в качестве исходного материала (123 мг, 37%, М.Р.: 144°С, К).

Получение соединения 325b



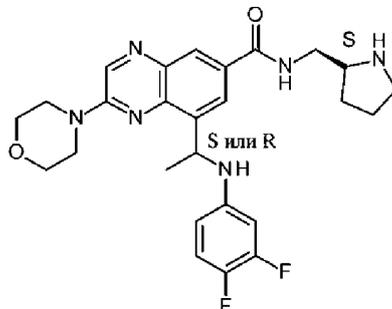
Соединение 325b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 209b в качестве исходного материала (162 мг, 47%, М.Р.: 138°С, К).

Получение соединения 329а



Соединение 329а получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 213а в качестве исходного материала (175 мг, 50%, М.Р.: 121°С, К).

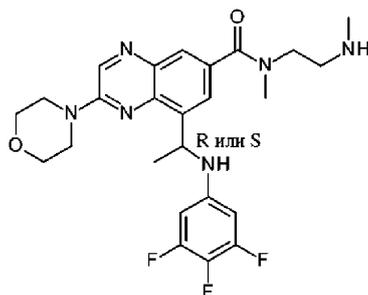
Получение соединения 329b



Соединение 329b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 213b в качестве исходного материала (139 мг, 38%, М.Р.: 124°С, К).

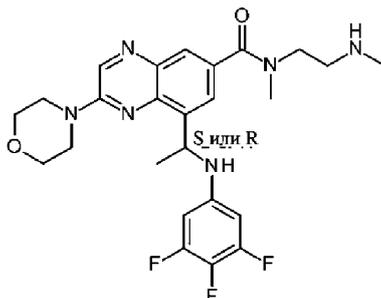
Получение соединения 335а

037401



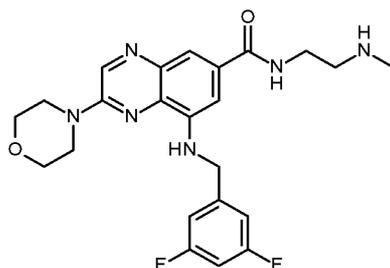
Соединение 335a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 215a в качестве исходного материала (75 мг, 45%).

Получение соединения 335b



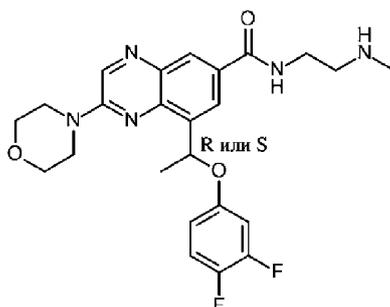
Соединение 335b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 315b (69 мг, 35%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 340



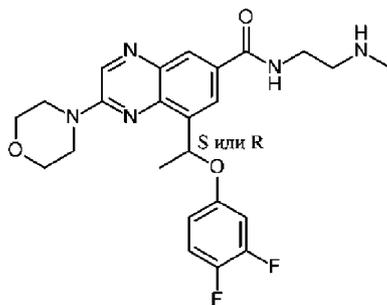
Соединение 340 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 165, с применением промежуточного соединения 218 в качестве исходного материала (133 мг, 52%). М. Р.: 180°C, DSC.

Получение соединения 344a



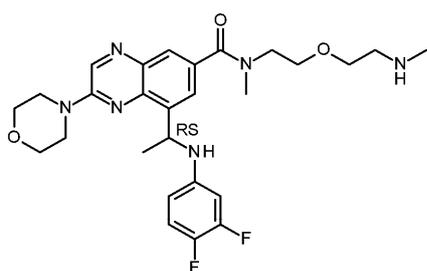
Соединение 344a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 220a в качестве исходного материала (234 мг, 39%). М.Р.: 75°C, смола, К.

Получение соединения 344b

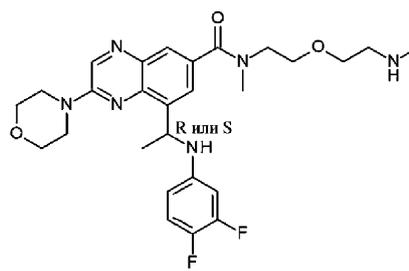


Соединение 344b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 220b в качестве исходного материала (258 мг, 44%). М.Р.: 75°C, смола, К.

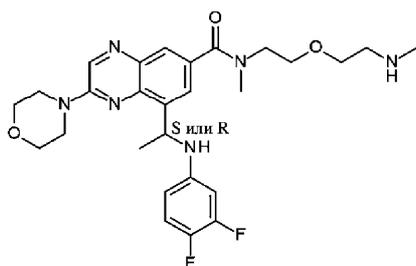
Получение соединений 345, 345a и 345b



Соединение 345



Соединение 345a

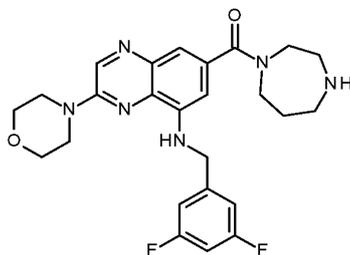


Соединение 345b

Соединение 345 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 221 в качестве исходного материала (590 мг; 82%).

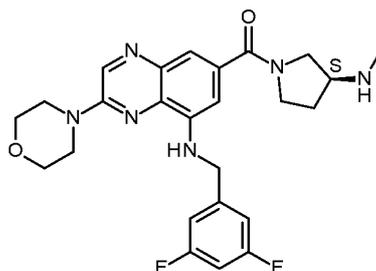
Разделение энантимеров из 590 мг соединения 345 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2 фракций, которые последовательно кристаллизовали из пентана с получением 153 мг (21%) соединения 345a (М.Р.: 80°C (К)) и 127 мг (21%) соединения 345b (М.Р.: 80°C (К)).

Получение соединения 351



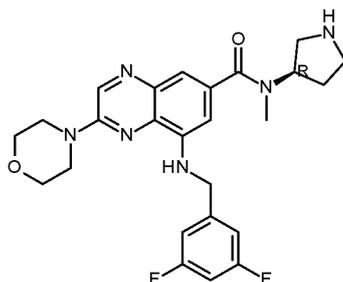
Соединение 351 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 222 в качестве исходного материала (209 мг; 29%).

Получение соединения 352



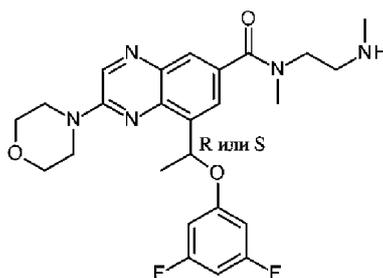
Соединение 352 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 223 в качестве исходного материала (103 мг; 32%).

Получение соединения 355



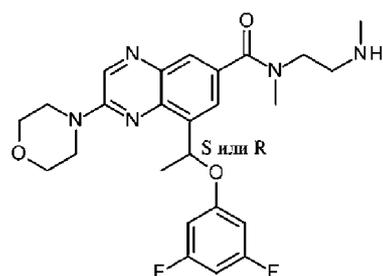
Соединение 355 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 224 в качестве исходного материала (179 мг, 28%). М.Р.: смола (К).

Получение соединения 356a



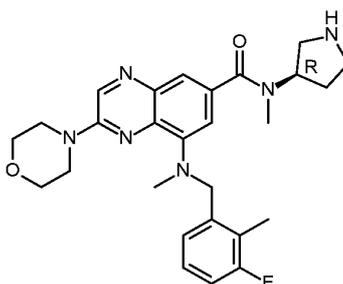
Соединение 356a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 225a в качестве исходного материала (24 мг, 67%).

Получение соединения 356b

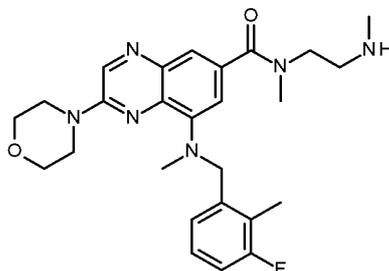


Соединение 356b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 225b в качестве исходного материала (26 мг, 70%).

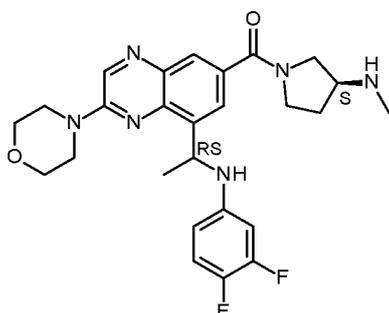
Получение соединения 359



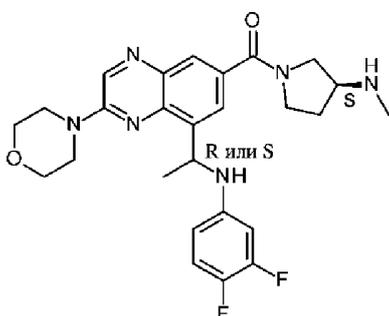
Соединение 359 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 226 в качестве исходного материала (85 мг, 33%).  
Получение соединения 362



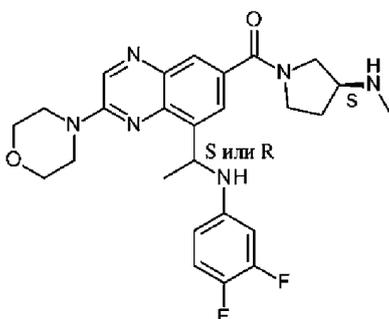
Соединение 362 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 227 в качестве исходного материала (138 мг, 48%).  
Получение соединения 365



Соединение 365 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 228 в качестве исходного материала (110 мг; 66%, М.Р.: 80°C, смола (К)).  
Получение соединения 365a

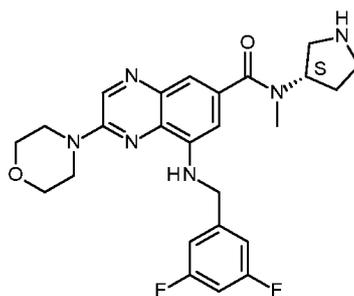


Соединение 365a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 228a в качестве исходного материала (155 мг; 95%, М.Р.: 80°C, смола (К)).  
Получение соединения 365b



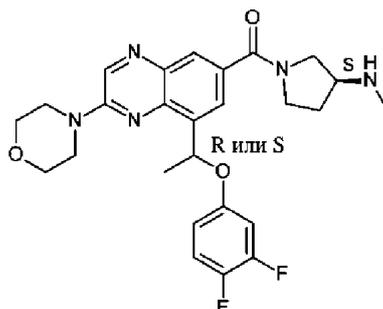
Соединение 365b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 228b в качестве исходного материала (106 мг; 67%, М.Р.: 80°C, смола (К)).  
Получение соединения 368

037401



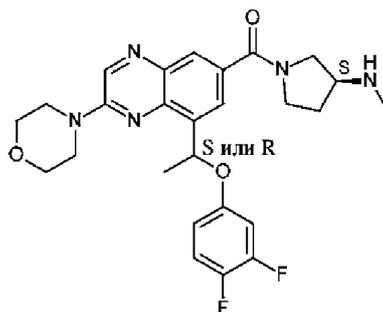
Соединение 368 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 229 в качестве исходного материала (249 мг, 29%).

Получение соединения 370a



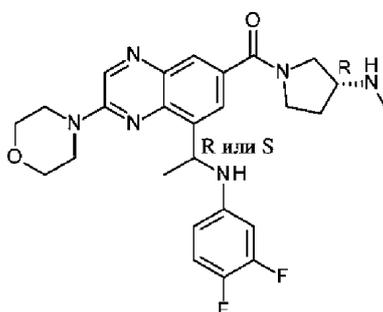
Соединение 370a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 230a в качестве исходного материала (55 мг, 14%, М. Р.: 128°C (DSC)).

Получение соединения 370b



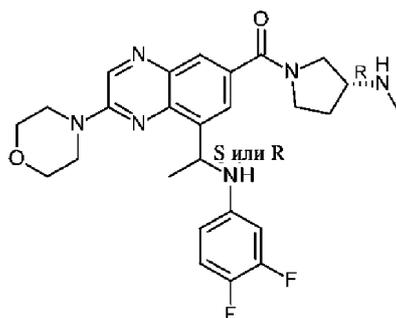
Соединение 370b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 270b в качестве исходного материала (75 мг, 18%, М.Р.: 80°C (смола, К)).

Получение соединения 371a



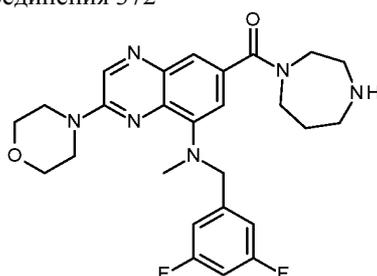
Соединение 371a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 231a в качестве исходного материала (174 мг, 43%, М.Р.: 114°C, (К)).

Получение соединения 371b



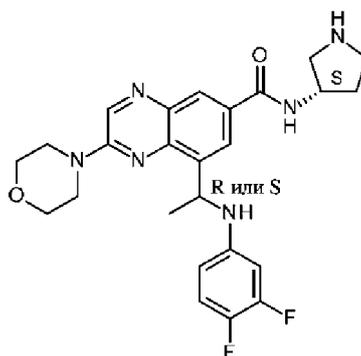
Соединение 371b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 271b в качестве исходного материала (114 мг, 31%, М.Р.: 107°C, (К)).

Получение промежуточного соединения 372



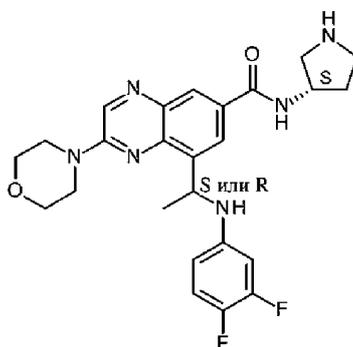
Соединение 372 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 232 в качестве исходного материала (130 мг; 68%).

Получение соединения 374a



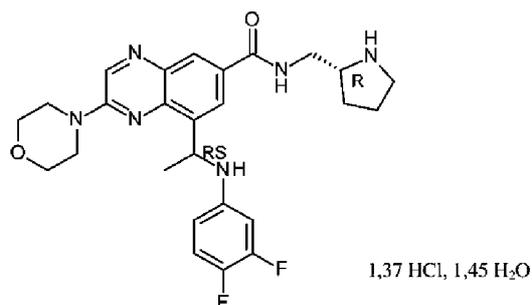
Соединение 374a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 233a в качестве исходного материала (180 мг, 61%, М.Р.: 132°C (К)).

Получение соединения 374b



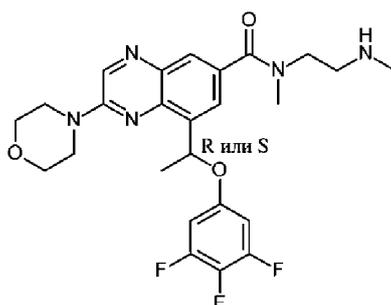
Соединение 374b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 233b в качестве исходного материала (132 мг, 52%, М.Р.: 130°C (К)).

Получение соединения 376



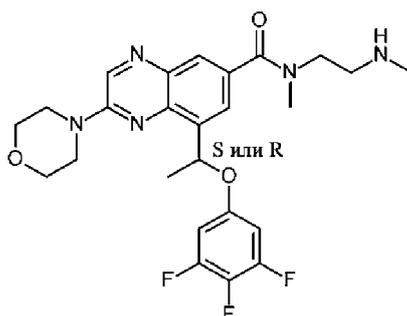
Соединение 376 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 234 в качестве исходного материала (26 мг, 4%, М.Р.: смола при 130°C, (К)).

Получение соединения 379а



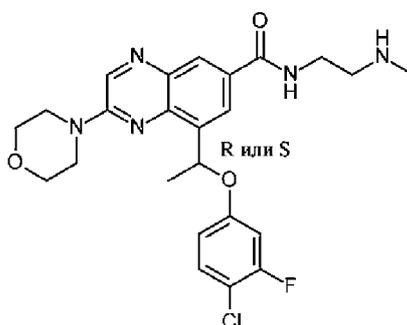
Соединение 379а получали согласно аналогичной процедуре, описываемой для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 235а в качестве исходного материала (41 мг, 31%).

Получение соединения 379b



Соединение 379b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 235b в качестве исходного материала (33 мг, 26%).

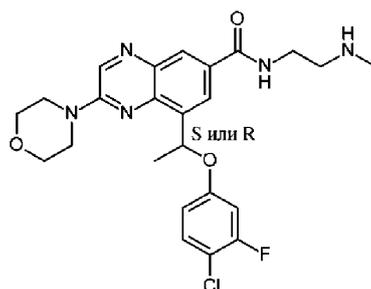
Получение соединения 380а



В раствор промежуточного соединения 236а (105 мг; 0,179 ммоль) в MeTHF (1,80 мл) добавляли HCl (357 мкл; 1,07 ммоль, 3М в циклопентилметиловом эфире). Раствор перемешивали при к.т. в течение выходных, затем его основность медленно повышали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и добавляли DCM. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали. Неочищенное вещество (69 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 4 г, Grace, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM 90%, MeOH/водн. NH<sub>3</sub> (95:5) 10%) с получением 40 мг бледно-желтого масла, которое солюбилизировали в ACN (1 мл), разбавляли водой (9 мл) и сублимировали с получением 38 мг (44%) соединения

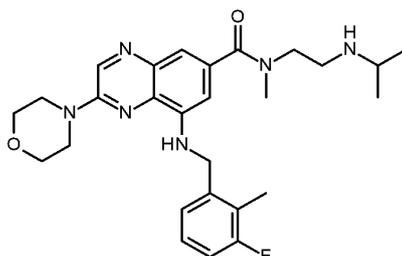
380a в виде желтого рассыпчатого твердого вещества.

Получение соединения 380b



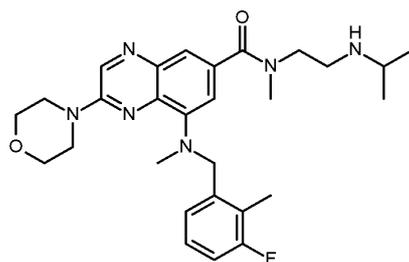
Соединение 380b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 380a, с применением промежуточного соединения 236b в качестве исходного материала (26 мг, 27%).

Получение соединения 385



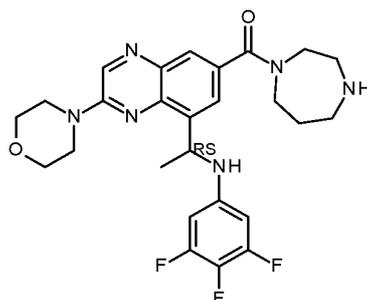
Соединение 385 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 240 в качестве исходного материала (148 мг, 78%).

Получение соединения 386



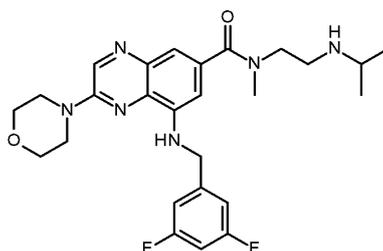
Соединение 386 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 241 в качестве исходного материала (11 мг, 62%).

Получение промежуточного соединения 387



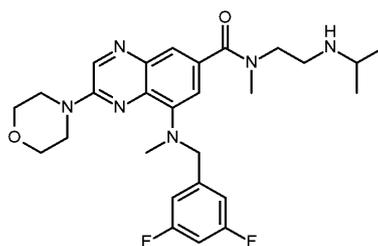
Соединение 387 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 242 в качестве исходного материала (300 мг; 77%).

Получение соединения 389

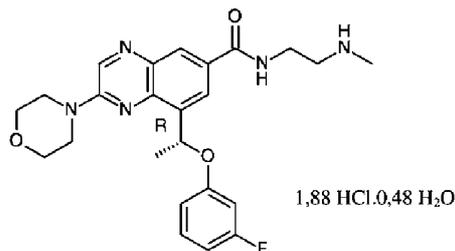


Соединение 389 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соеди-

нения 17, с применением промежуточного соединения 243 в качестве исходного материала (90 мг, 71%).  
Получение соединения 390

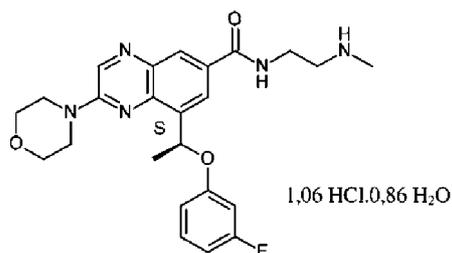


Соединение 390 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 244 в качестве исходного материала (21 мг, 60%).  
Получение соединения 122a



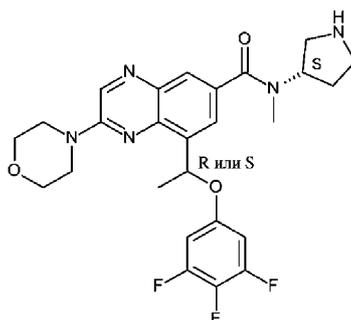
Соединение 122a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 118a в качестве исходного материала (3,85 г, 34%, М.Р.: 116°C (DSC)).

Получение соединения 123a



Соединение 123a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 118b в качестве исходного материала (73 мг, 9%, М.Р.: 130°C (DSC)).

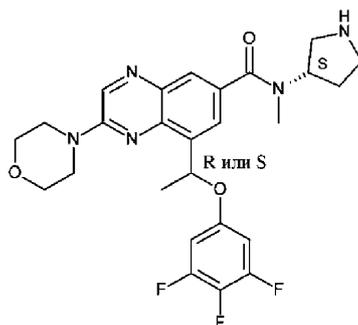
Получение соединения 404a



Соединение 404a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 317, с применением промежуточного соединения 346a в качестве исходного материала (99 мг, 66%).

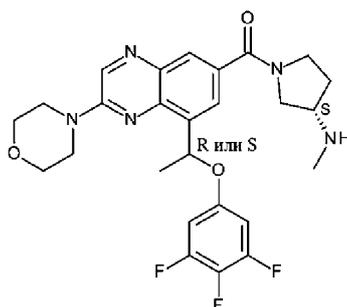
Получение соединения 404b

037401



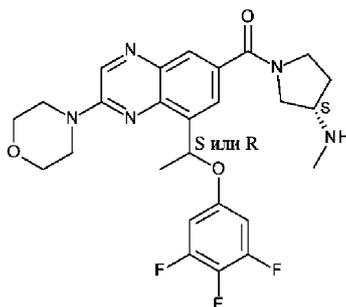
Соединение 404b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 317, с применением промежуточного соединения 346b в качестве исходного материала (122 мг, 65%).

Получение соединения 405a



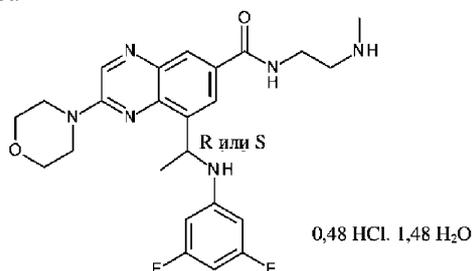
Получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 317, с применением промежуточного соединения 347a в качестве исходного материала (110 мг, 70%).

Получение соединения 405b



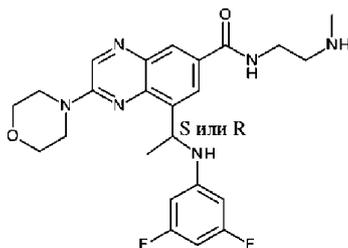
Соединение 405b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 317, с применением промежуточного соединения 347b в качестве исходного материала (126 мг, 72%).

Получение соединения 406a



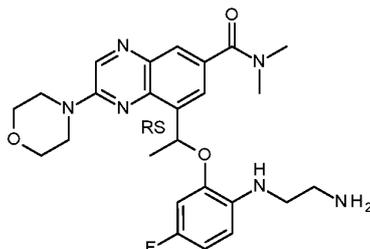
Соединение 406a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 348a в качестве исходного материала (115 мг, 23%, смолы при 80°C (К)).

Получение соединения 406b



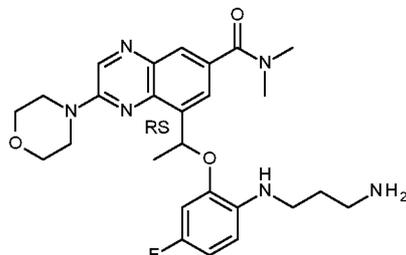
Соединение 406b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 17, с применением промежуточного соединения 348b в качестве исходного материала (213 мг, 47%, смолы при 80°C (К)).

Пример В5. Получение соединения 79



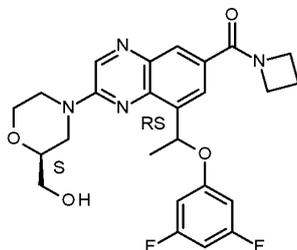
Добавляли TFA (1,0 мл; 13,07 ммоль) в раствор промежуточного соединения 86 (180 мг; 0,31 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь медленно гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Затем смесь разбавляли с помощью DCM и воды. Слои отделяли и повышали основность водного слоя с помощью K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH 11). Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (170 мг, зеленоватое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 4 г; градиент: от 99% DCM, 1% (MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5) до 88% DCM, 12% (MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 95/5)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Полученный в результате остаток сублимировали с водой/ACN с получением 104 мг (70%, бледно-желтое рассыпчатое твердое вещество) соединения 79.

Получение соединения 82



Соединение 82 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 79, с применением промежуточного соединения 97 в качестве исходного материала (в сублимированном состоянии: 125 мг, 42%).

Пример В6. Получение соединения 81

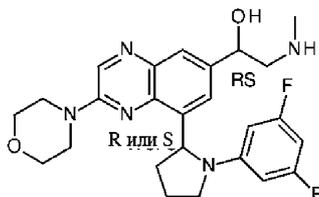


Добавляли HCl (1M в H<sub>2</sub>O) (404 мкл; 404 мкмоль) в раствор промежуточного соединения 94 (46 мг; 80,9 мкмоль) в ацетоне (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь выпаривали в вакууме и остаток поглощали с помощью DCM и воды. Слои отделяли и органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (73 мг, желтое масло) очищали с помощью обращенной фазы (X-Bridge-C18; 5 мкм, 30×150 мм; градиент: от 50% (0,5% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 50% MeOH до 100% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток сублимировали и продукт (20,5 мг) очищали с помощью ахиральной SFC (2-этилпиридин; 6 мкм, 150×21,2 мм; подвижная фаза: 85% CO<sub>2</sub>, 15% MeOH). Очищен-

ные фракции собирали и растворитель выпаривали.

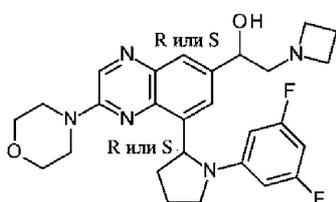
Остаток сублимировали с водой/АСН 8/2 с получением 14 мг (36%) соединения 81.

Пример В7. Получение соединения 19

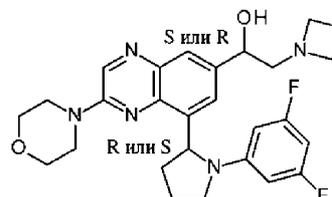


В закрытом стеклянном сосуде перемешивали промежуточное соединение 51 (200 мг; 0,46 ммоль) и метиламин (2М в THF) (2,28 мл; 4,56 ммоль) в THF (4 мл) при 100°C в течение ночи. Полученный в результате раствор выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (245 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 24 г; подвижная фаза: 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (79 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 24 г; подвижная фаза: 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 41 мг (19%) соединения 19. М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединений 94 и 95



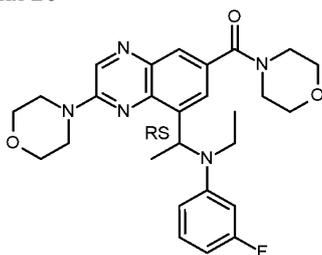
Соединение 94



Соединение 95

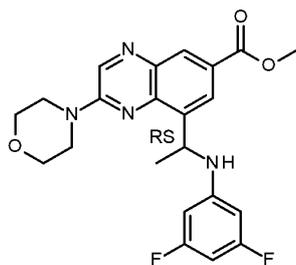
Соединения 94 и 95 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 19, с применением промежуточного соединения 51 и азетидина в качестве исходных материалов. Остаток (145 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 12 г; градиент: от 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (89 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK IC, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 25 мг (16%) соединения 94 (М.П.: 80°C, смола, К) и 23 мг (15%) соединения 95 (М.П.: 80°C, смола, К).

Пример В8. Получение соединения 20



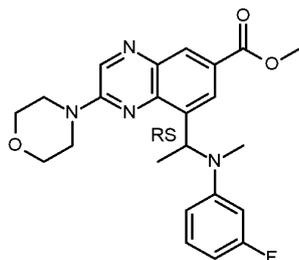
Раствор промежуточного соединения 52 (300 мг; 0,77 ммоль) и N-этил-3-фторанилина (705 мг; 5,07 ммоль) в DMF (3 мл) нагревали при 60°C в течение 2 суток в закрытой лабораторной посуде. Раствор охлаждали. Затем смесь выливали в охлажденную воду, повышали ее основность с помощью K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (450 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (80 г; подвижная фаза: 50% гептана, 7% MeOH, 43% EtOAc, 0,5% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (168 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: 42% гептана, 8% MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH), 50% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 100 мг (26%) соединения 20. М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 80



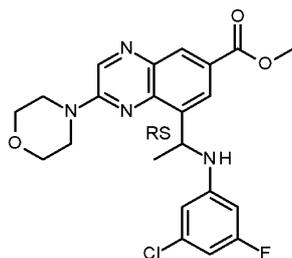
Соединение 80 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 87 и 3,5-дифторанилина в качестве исходных материалов (24 мг, 15%). М.П.: 244°C (DSC).

Получение соединения 97



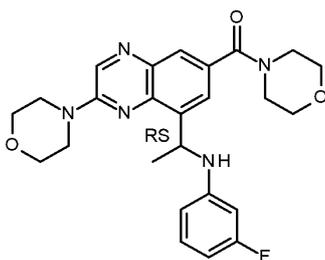
Соединение 97 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 105 и 3-фтор-N-метиланилина в качестве исходных материалов (405 мг, 22%). М.П.: 146°C (DSC).

Получение соединения 99



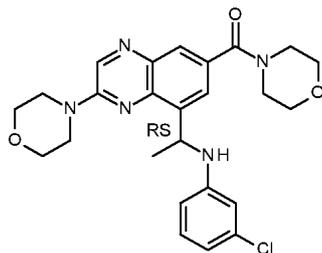
Соединение 99 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 87 и 3-хлор-5-фторанилина в качестве исходных материалов (400 мг, 22%). М.П.: 189°C (DSC).

Получение соединения 104



Соединение 104 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 45 и 3-фторанилина в качестве исходных материалов (20 мг, 11%). М.П.: 80°C (смола, К).

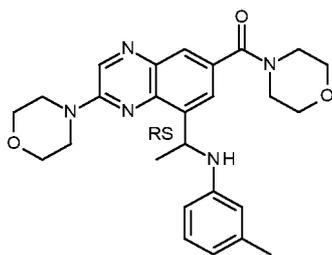
Получение соединения 119



Соединение 119 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 52 и 3-хлоранилина в качестве исходных матери-

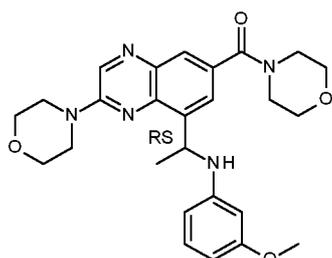
лов (23 мг, 19%). М.Р.: 80°C (К).

Получение соединения 120



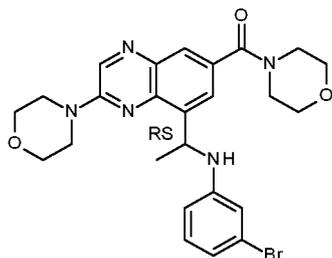
Соединение 120 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 52 и м-толуидина в качестве исходных материалов (28 мг, 25%). М.Р.: 80°C (К).

Получение соединения 121



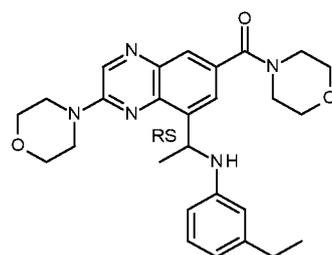
Соединение 121 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 52 и м-анизидина в качестве исходных материалов (24 мг, 20%). М.Р.: 80°C (К).

Получение соединения 124



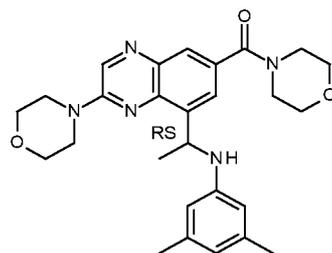
Соединение 124 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 52 и 3-броманилина в качестве исходных материалов (50 мг, 31%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 125



Соединение 125 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 52 и 3-этиланилина в качестве исходных материалов (50 мг, 34%). М.Р.: 80°C (смола, К).

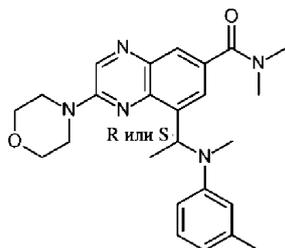
Получение соединения 126



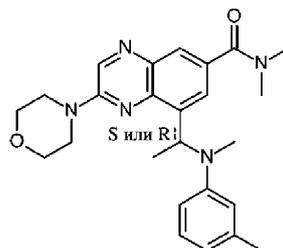
Соединение 126 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соеди-

нения 20, с применением промежуточного соединения 52 и 3,5-диметиланилина в качестве исходных материалов (50 мг, 34%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединений 127 и 128



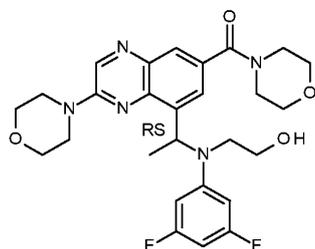
Соединение 127



Соединение 128

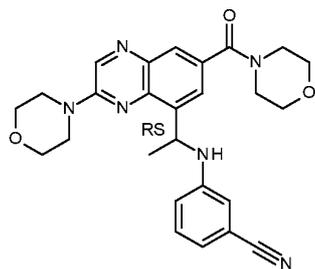
Соединение 127 и соединение 128 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 119 и N-метил-м-толуидина в качестве исходных материалов. 80 мг (26%) соединения 127; М.Р.: 80°C (смола, К) и 85 мг (27%) соединения 128; М.Р.: 80°C (смола, К) получали после очистки с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak IA 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)).

Получение соединения 129



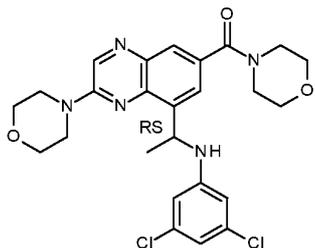
Раствор промежуточного соединения 52 (0,2 г; 0,51 ммоль) и промежуточного соединения 121 (0,74 г; 2,6 ммоль) в DMF (5 мл) нагревали при 60°C в течение 24 ч в закрытой лабораторной посуде. Раствор охлаждали до к.т. и выливали в охлажденную воду. Основность смеси повышали с помощью K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (677 мг) поглощали с помощью THF (20 мл) и добавляли тетрабутиламмония фторид (3 мл; 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор выливали в охлажденную воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (590 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: 43% гептана, 7% MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH), 50% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 39 мг (14%) соединения 129. М.Р.: 80°C (К).

Получение соединения 131



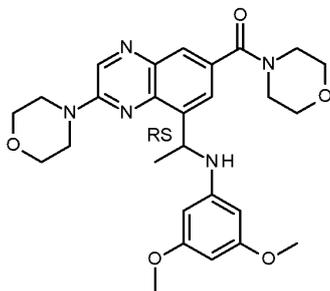
Соединение 131 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 52 и 3-аминобензонитрила в качестве исходных материалов (49 мг, 34%). М.Р.: 80°C (К).

Получение соединения 133



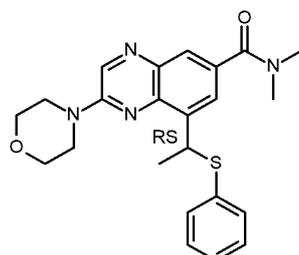
Соединение 133 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 52 и 3,5-дихлоранилина в качестве исходных материалов (25 мг, 16%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 134



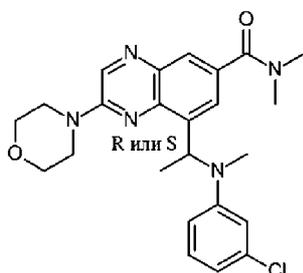
Соединение 134 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 52 и 3,5-диметоксианилина в качестве исходных материалов (26 мг, 17%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 135

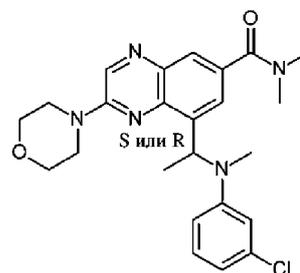


Соединение 135 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 119 и натрия тиофенолята в качестве исходных материалов (148 мг, 58%, бледно-желтое твердое вещество). М. П.: 144°C (DSC).

Получение соединений 140 и 141



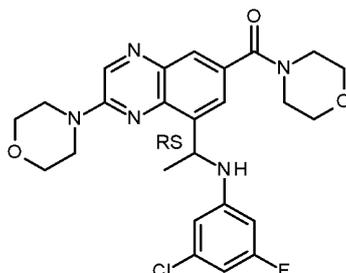
Соединение 140



Соединение 141

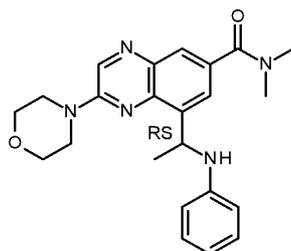
Соединение 140 и соединение 141 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 119 и 3-хлор-N-метиланилина в качестве исходных материалов. 69 мг (21%) соединения 140; М.П.: 80°C (смола, К) и 69 мг (21%) соединения 141; М.П.: 80°C (смола, К) получали после очистки с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)).

Получение соединения 146



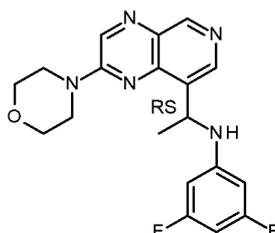
Соединение 146 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 52 и 3-хлор-5-фторанилина в качестве исходных материалов (29 мг, 19%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 150



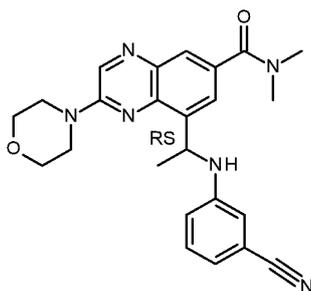
Соединение 150 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 119 и анилина в качестве исходных материалов (75 мг, 26%). М.Р.: 110°C (К).

Получение соединения 153



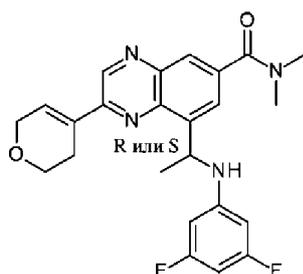
Соединение 153 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 139 и 3,5-дифторанилина в качестве исходных материалов (90 мг, 23%, бледно-желтая пена). М.Р.: 90°C (смола, К).

Получение соединения 155

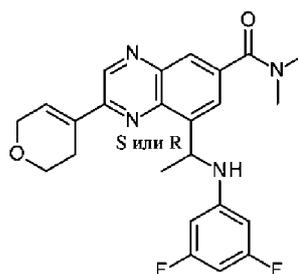


Соединение 155 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 119 и 3-аминобензонитрила в качестве исходных материалов (57 мг, 18%). М.Р.: 186°C (DSC).

Получение соединений 158 и 159



Соединение 158

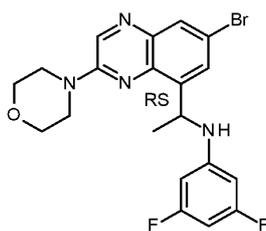


Соединение 159

Добавляли 3-дифторанилин (1,36 г; 10,55 ммоль) в раствор промежуточного соединения 20 ((730 мг; 2,11 ммоль) в DMF (19 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор перемешивали при 60°C в течение 7 суток в закрытой пробирке. Раствор охлаждали, выливали в охлажденную воду, повышали его основность с помощью K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Добавляли EtOAc. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой концентрировали. Добавляли Et<sub>2</sub>O и осадок отфильтровывали. Осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO<sub>2</sub>: 80 г, подвижная фаза: 45% гептана, 5% MeOH, 50% EtOAc, 0,5% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 450 мг неочищенной фракции рацемического соединения. Данный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO<sub>2</sub>: 80 г, подвижная фаза: 67% гептана, 3% MeOH, 30% EtOAc, 0,5% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 322 мг (35%) рацемического соединения. Разделение энантиомеров выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 85% CO<sub>2</sub>, 15% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до

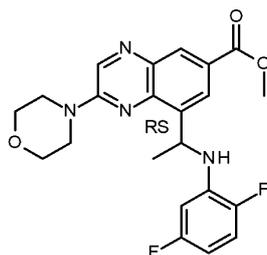
сухого состояния с получением 134 мг (14%) соединения 158 и 120 мг (13%) соединения 159.

Получение соединения 167



Соединение 167 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 145 и 3,5-дифторанилина в качестве исходных материалов (15 мг, 6%). М.П.: 80°C (смола, К). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 36 ч.

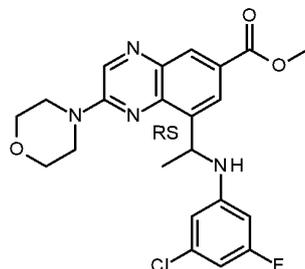
Получение соединения 260



Смесь промежуточного соединения 87 (1 г; 2,17 ммоль), 2,5-дифторанилина (1,1 мл; 10,84 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 48 ч в закрытой пробирке. Раствор выливали в охлажденную воду. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc.

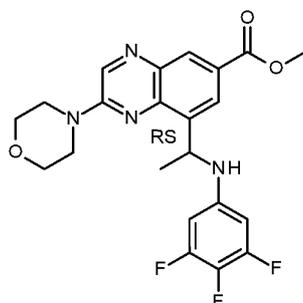
Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (1,2 г) кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O и высушивали с получением 0,32 г (34%, желтое твердое вещество) соединения 260.

Получение соединения 264



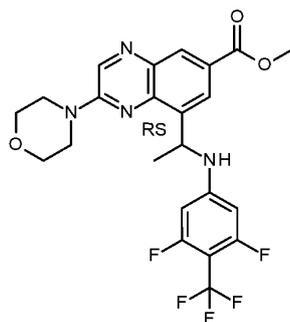
Соединение 264 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 262 (альтернативный путь), с применением промежуточного соединения 87 и 3-хлор-5-фторанилина в качестве исходных материалов (400 мг, 42%). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч. М.П.: 189°C (DSC).

Получение соединения 266



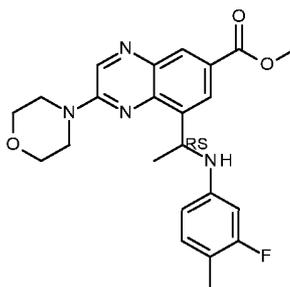
Соединение 266 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 260, с применением промежуточного соединения 105 и 3,4,5-трифторанилина в качестве исходных материалов (2,72 г, 64%, М.П.: 220°C (К)). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 дней.

Получение соединения 269



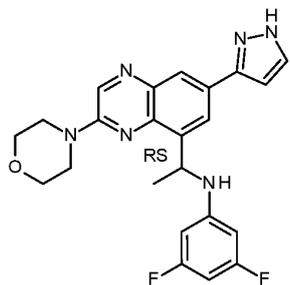
Соединение 269 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 262, с применением промежуточного соединения 105 и 3,5-дифтор-4-(трифторметил)анилина в качестве исходных материалов (кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O; 865 мг; 34%).

Получение соединения 293



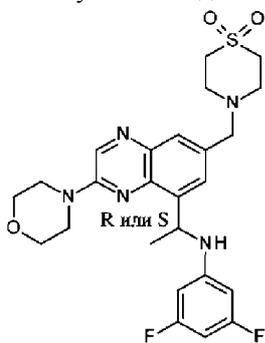
Соединение 293 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 105 и 4-метил-3-фторанилина в качестве исходного материала (4,12 г, 65%). М.Р.: 186°C, К.

Получение соединения 304

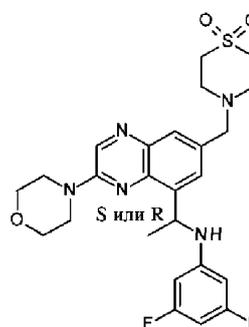


Соединение 304 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 20, с применением промежуточного соединения 194 и 3,5-дифторанилина в качестве исходных материалов (10 мг, 5%).

Пример В9. Получение соединений 156 и 157



Соединение 156

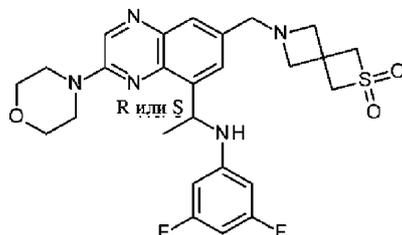


Соединение 157

Добавляли тиоморфолин-1,1-диоксид (86 мг; 0,63 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 мг; 0,85 ммоль) в смесь промежуточного соединения 140 (177 мг; 0,42 ммоль) в ACN (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., объединяли с другой порцией, полученной в результате реакции, проведенной с 63 мг промежуточного соединения 140, и выливали в воду. Органический слой экстрагировали с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильт-

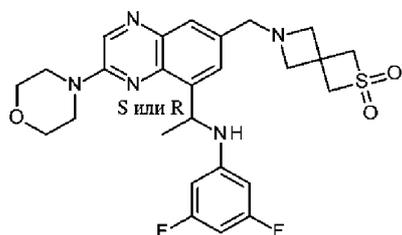
ровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (420 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г; подвижная фаза: от 100% DCM до 98% DCM, 2% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток (рацемический, 220 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK IC, 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 101 мг (34%) соединения 156 и 98 мг (33%) соединения 157.

Получение соединения 160



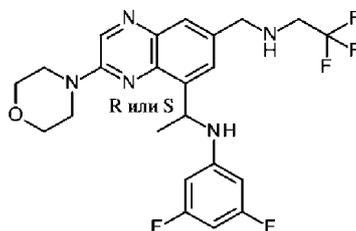
Соединение 160 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 142 и 2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-2,2-диоксида в качестве исходных материалов (98 мг, 28%). М.П.: 229°C (DSC).

Получение соединения 161



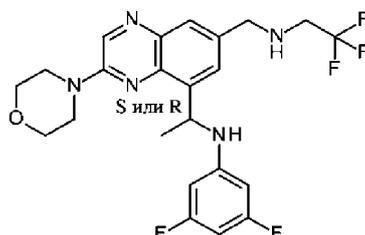
Соединение 161 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 143 и 2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-2,2-диоксида в качестве исходных материалов (109 мг, 31%). М.П.: 228°C (DSC).

Получение соединения 162



Соединение 162 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 142 и 2,2,2-трифторэтиламина в качестве исходных материалов (60 мг, 25%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 163

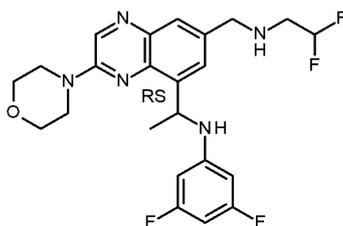


(2,07 HCl, 1,40 H<sub>2</sub>O).

Соединение 163 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 143 и 2,2,2-трифторэтиламина в качестве исходных материалов. После очистки остаток (140 мг) растворяли в ACN, превращали в соль хлористоводородной кислоты ([HCl/iPrOH 5 M]; 3 экв./V=0,17 мл). Соль фильтровали с получением 150 мг (51%) соединения 163 (2,07 HCl, 1,40 H<sub>2</sub>O). М.П.: 239°C (DSC).

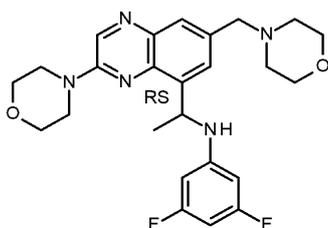
Получение соединения 164

037401



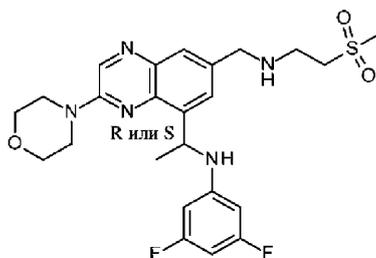
Соединение 164 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 140 и 2,2-дифторэтиламина в качестве исходных материалов (76 мг, 23%). М.П.: 116°C (DSC).

Получение соединения 168



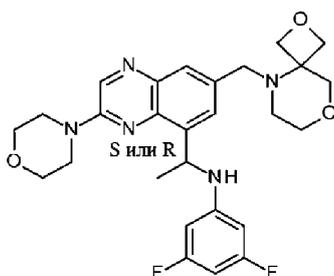
Соединение 168 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 140 и морфолина в качестве исходных материалов (121 мг, 31%). М.П.: 165°C (DSC).

Получение соединения 173



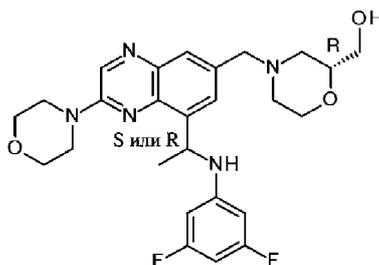
Соединение 173 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 142 и 2-(метилсульфонил)этанамин гидрохлорида в качестве исходных материалов (65 мг, 21%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 192



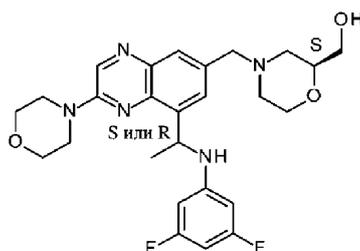
Соединение 192 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 143 и щавелевой соли 2,8-диокса-5-азаспиро[3,5]нонана в качестве исходных материалов (34 мг, 11%). М.П.: 229°C (DSC).

Получение соединения 193



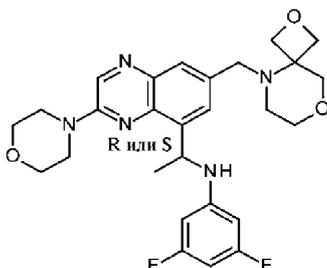
Соединение 193 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 143 и (R)-(2-гидроксиметил)морфолина HCl в качестве исходных материалов (105 мг, 35%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 194



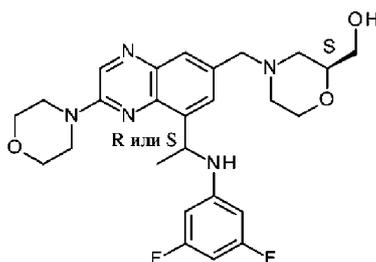
Соединение 194 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 143 и (S)-(2-гидроксиметил)морфолина HCl в качестве исходных материалов (152 мг, 51%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 195



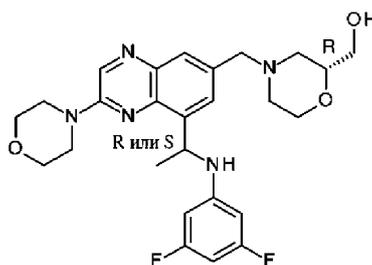
Соединение 195 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 142 и соли 2,8-диокса-5-азаспиро[3,5]нона-ноксалата в качестве исходных материалов (110 мг, 43%). М.П.: 228°C (DSC).

Получение соединения 196



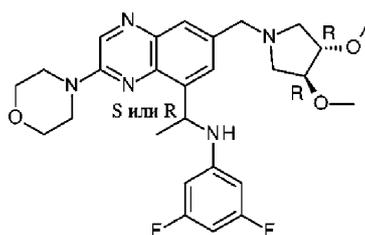
Соединение 196 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 142 и (S)-(2-гидроксиметил)морфолина HCl в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 158 мг, 63%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 197



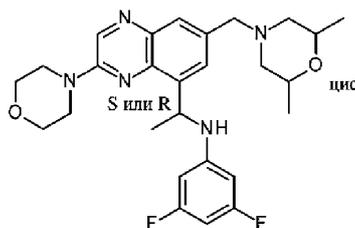
Соединение 197 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 142 и (R)-(2-гидроксиметил)морфолина HCl в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 170 мг, 68%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 205



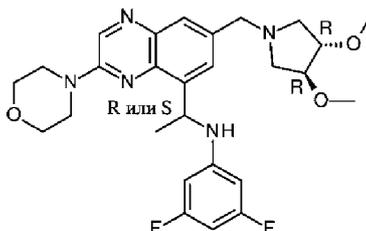
Соединение 205 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 143 и (3R,4R)-3,4-диметоксипирролидина гидрохлорида в качестве исходных материалов (85 мг, 35%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 206



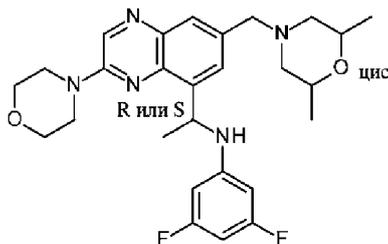
Соединение 206 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 143 и цис-2,6-диметилморфолина в качестве исходных материалов (97 мг, 41%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 207



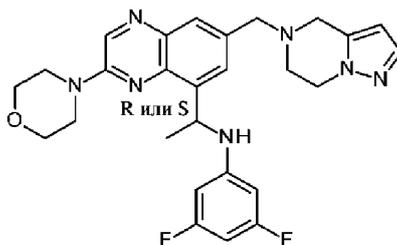
Соединение 207 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 142 и (3R,4R)-3,4-диметоксипирролидина гидрохлорида в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 94 мг, 35%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 208



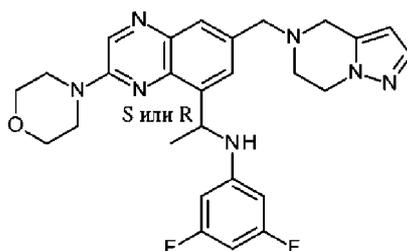
Соединение 208 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 142 и цис-2,6-диметилморфолина в качестве исходных материалов (133 мг, 52%). М.П.: 80°C (К).

Получение соединения 210



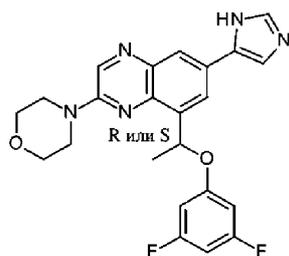
Соединение 210 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 142 и 4,5,6,7-тетрагидропиразоло [1,5-а]пиридина гидрохлорида в качестве исходных материалов (91 мг, 45%). М.П.: 80°C (К).

Получение соединения 222

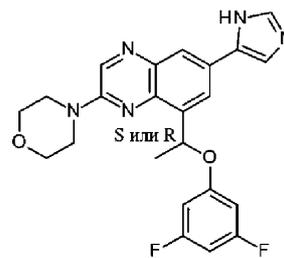


Соединение 222 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 156, с применением промежуточного соединения 143 и 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина гидрохлорида в качестве исходных материалов (17 мг, 7%). М.П.: 163°C (DSC).

Пример В10. Получение соединений 21 и 22



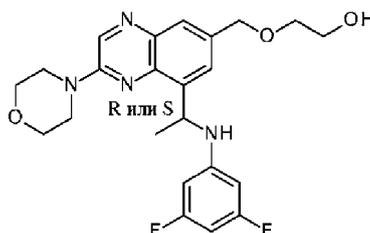
Соединение 21



Соединение 22

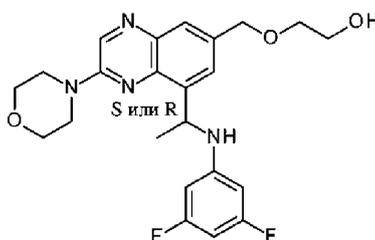
Раствор промежуточного соединения 58 (76 мг; 0,15 ммоль) и *p*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (6 мг; 29 мкмоль) в MeOH (6,38 мл) нагревали при 50°C в течение 3 дней. Полученный в результате раствор выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток объединяли с другой порцией из 127 мг промежуточного соединения 58 и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 24 г; градиент: от 100% EtOAc до 85% EtOAc, 15% MeOH (+5% NH<sub>4</sub>OH)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (105 мг, коричневый порошок) объединяли с другой порцией, полученной в результате реакции, проведенной с 165 мг промежуточного соединения 58, и очищали с помощью обращенной фазы (X-Bridge-C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент: от 65%, (0,5% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 35% ACN до 25% (0,5% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 75% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (158 мг) очищали с помощью хиральной SFC (Lux cellulose 4; 5 мкм, 250×21,2 мм; подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 59 мг (19%, желтый порошок) соединения 21 (М.Р.: 184°C (DSC)) и 54 мг (17%, желтый порошок) соединения 22 (М.Р.: 183°C (DSC)).

Пример B11. Получение соединения 177



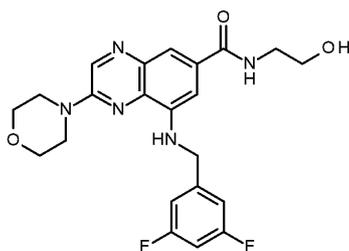
Добавляли TFA (0,8 мл; 10,27 ммоль) при 10°C в раствор промежуточного соединения 150 (0,18 г; 0,34 ммоль) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Раствор охлаждали и смесь выливали в охлажденную воду, повышали основность смеси с помощью K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (130 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 10 г; подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (73 мг) сублимировали с ACN/водой 20/80 с получением 69 мг (45%, желтый порошок) соединения 177. М.Р.: 80°C (смола, K)).

Получение соединения 178



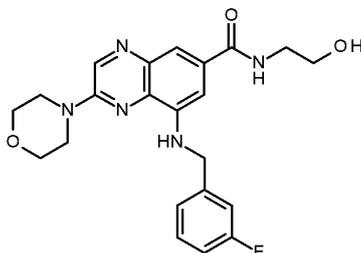
Соединение 178 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 177, с применением промежуточного соединения 151 в качестве исходного материала (в сублимированном состоянии: 122 мг, 61%, желтый порошок, соединения 178; М.Р.: 80°C (смола, K)).

Пример B12. Получение соединения 229



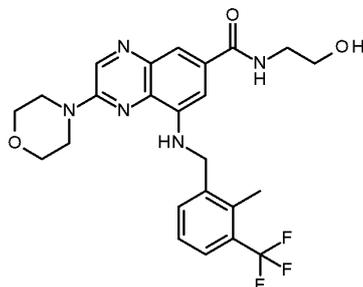
Добавляли TBAF (0,69 мл; 0,69 ммоль) в смесь промежуточного соединения 163 (350 мг; 0,63 ммоль) в THF (9 мл) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH, 15 мкм; 25 г, подвижная фаза: от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали с диизопропиловым эфиром/ACN (каплями) при обработке ультразвуком. Осадок фильтровали и высушивали с получением 195 мг (63%) соединения 229.

Получение соединения 230



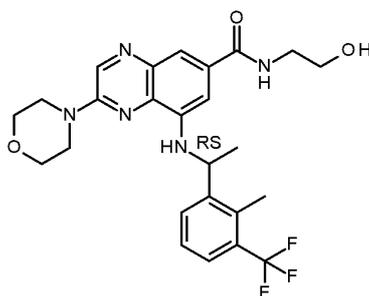
Соединение 230 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 229, с применением промежуточного соединения 165 в качестве исходного материала (186 мг, 79%, М. Р.: 218°C (DSC)).

Получение соединения 231



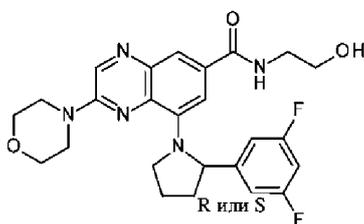
Соединение 231 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 229, с применением промежуточного соединения 164 в качестве исходного материала (102 мг, 42%).

Получение соединения 232



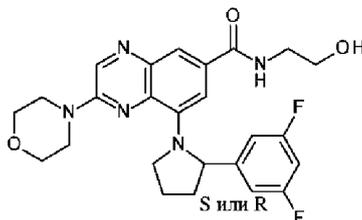
Соединение 232 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 229, с применением промежуточного соединения 166 в качестве исходного материала (197 мг, 82%, М.Р.: 181°C (DSC)).

Получение соединения 244



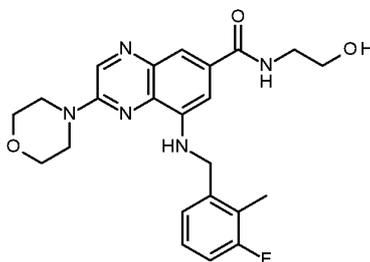
Добавляли ТВАФ (0,37 мл, 1М, 0,37 ммоль) в смесь промежуточного соединения 174 (2 00 мг, 0,34 ммоль) в THF (4,9 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток (420 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH, 15 мкм, 25 г, подвижная фаза: градиент от 98% DCM, 2% MeOH, 0,2% NH<sub>4</sub>OH до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали. Растворитель выпаривали и кристаллизовали из DIPE/ACN с получением 78 мг (48%) соединения 244.

Получение соединения 245



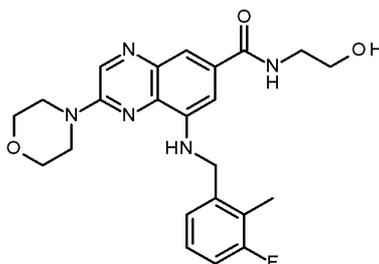
Соединение 245 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 244, с применением промежуточного соединения 175 в качестве исходного материала с получением (87 мг; 41%) соединения 245.

Получение соединения 276



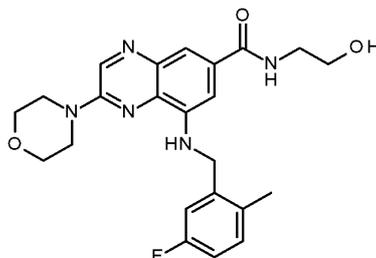
Добавляли тетрабутиламмония фторид (0,6 мл, 1М в THF, 0,6 ммоль) в смесь промежуточного соединения 180 (300 мг, 0,542 ммоль) в THF (8 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO<sub>2</sub>, 15 мкм, 25 г, подвижная фаза: от 98% DCM, 2% MeOH, 0,2% NH<sub>4</sub>OH до 90% DCM, 10% MeOH, 1,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции концентрировали и полученный в результате остаток кристаллизовали из DIPE/ACN (капли) при обработке ультразвуком. Осадок фильтровали с получением 155 мг (65%) соединения 276 (М. Р.: 194°C (DSC)).

Получение соединения 336



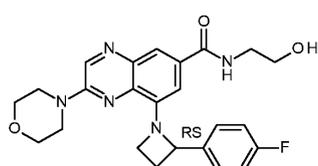
Соединение 336 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 229, с применением промежуточного соединения 216 в качестве исходного материала (155 мг, 65%). М.Р.: 195°C (DSC).

Получение соединения 343

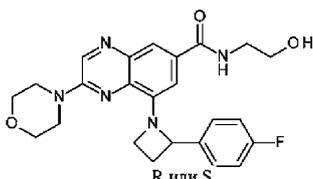


Соединение 343 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 229, с применением промежуточного соединения 219 в качестве исходного материала (955 мг, 57%).

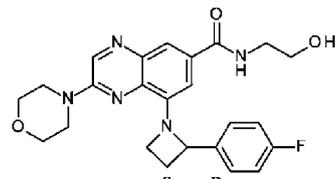
Получение соединений 391, 391a и 391b



Соединение 391



соединение 391a

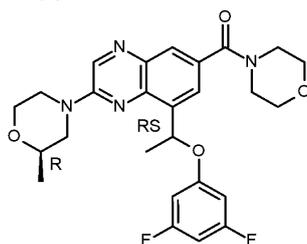


соединение 391b

Соединение 391 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 229 с применением промежуточного соединения 245 в качестве исходного материала (390 мг; 70%).

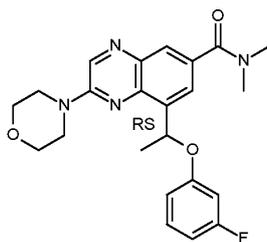
Разделение энантиомеров выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK DIACEL OJ, 250×20 мм; подвижная фаза: CO<sub>2</sub>, EtOH-iPrOH (50-50)+0,4% iPrNH<sub>2</sub>). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением после сублимации 26 мг (5%) соединения 391a и 29 мг (5%) соединения 391b.

Пример В13. Получение соединения 56



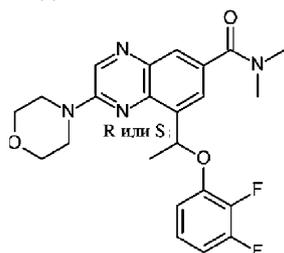
В сосуд для микроволнового реактора добавляли 3,5-дифторфенол (31 мг; 0,24 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (62 мг; 0,24 ммоль) к раствору промежуточного соединения 76 (61 мг; 0,16 ммоль) в THF (1,6 мл). Затем добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (55 мг; 0,24 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Затем последовательно добавляли дополнительное количество 3,5-дифторфенола (31 мг; 0,24 ммоль), PPh<sub>3</sub> (62 мг; 0,24 ммоль) и ди-трет-бутил-азодикарбоксилата (55 мг; 0,24 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Смесь объединяли с другой порцией, полученной в результате реакции, проведенной с 20 мг промежуточного соединения 76. Смесь выпаривали в вакууме и поглощали с помощью DCM. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (400 мг, желтое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 10 г; градиент: от 100% DCM до 96,5% DCM, 3,5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (160 мг, желтое твердое вещество) очищали с помощью ахиральной SFC (CYANO, 6 мкм, 150×21,2 мм; подвижная фаза: 92% CO<sub>2</sub>, 8% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток сублимировали с водой-ACN (80/20) с получением 32 мг (31%, белое рассыпчатое твердое вещество) соединения 56. М.П.: 55°C (DSC).

Получение соединения 68

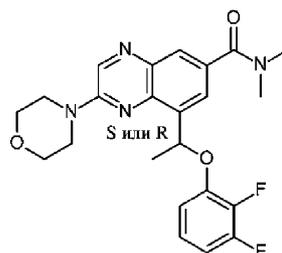


Соединение 68 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 56, с применением промежуточного соединения 17 и 3-фторфенола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 58 мг, 23%, желтое рассыпчатое твердое вещество). М.П.: 49°C (DSC).

Получение соединений 73 и 74



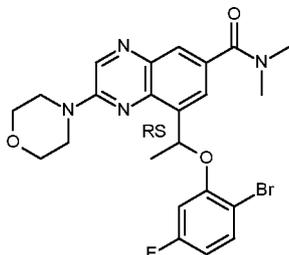
Соединение 73



Соединение 74

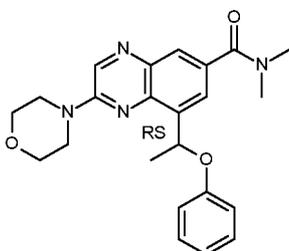
Соединения 73 и 74 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 56, с применением промежуточного соединения 17 и 2,3-дифторфенола в качестве исходных материалов. 63 мг (24%, желтое рассыпчатое твердое вещество) соединения 73 и 64 мг (24%, бледное рассыпчатое твердое вещество) соединения 74 получали после очистки с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH).

Получение соединения 78



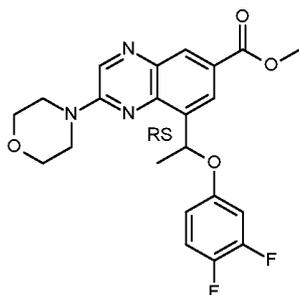
Соединение 78 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 56, с применением промежуточного соединения 17 и 2-бром-5-фторфенола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 24 мг, 3%, желтое рассыпчатое твердое вещество). М.П.: 235°C (DSC).

Получение соединения 151



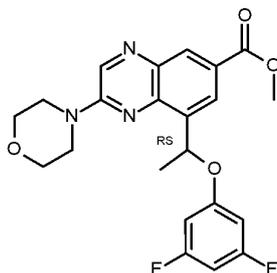
В закрытую лабораторную посуду добавляли фенол (41 мг; 0,43 ммоль) и цианометилтрибутилфосфоран (0,15 мл; 0,58 ммоль) к раствору промежуточного соединения 17 (100 мг; 0,29 ммоль) в толуоле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме до сухого состояния. Остаток (350 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г; подвижная фаза: 40% гептана, 10% MeOH, 50% EtOAc, 0,5% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток (120 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г; подвижная фаза: 45% гептана, 5% MeOH, 50% EtOAc, 0,5% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 17 мг (14%) соединения 151. М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 209



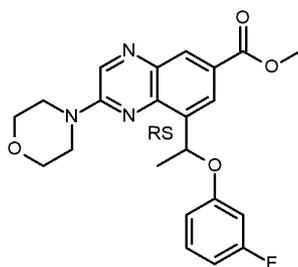
Соединение 209 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 151, с применением промежуточного соединения 15 и 3,4-дифторфенола в качестве исходных материалов (кристаллизовали из диэтилового эфира: 1,4 г, 52%). М.П.: 183°C (DSC).

Получение соединения 247



Добавляли 3,5-дифторфенол (480 мг; 3,69 ммоль), ди-трет-бутилазодикарбоксилат (849 мг; 3,69 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (967 мг; 3,69 ммоль) в раствор промежуточного соединения 15 (1 г; 2,46 ммоль) в THF (24 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем добавляли дополнительный 3,5-дифторфенол (480 мг; 3,69 ммоль), ди-трет-бутилазодикарбоксилат (849 мг; 3,69 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (967 мг; 3,69 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой celite® и фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток растирали в  $\text{Et}_2\text{O}$ , фильтровали и фильтрат выпаривали в вакууме. Полученный в результате остаток (2,5 г, оранжевое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм; 80 г; подвижная фаза: от 100% DCM до 70% DCM, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,36 г (84%, желтое масло) соединения 247.

Получение соединения 256

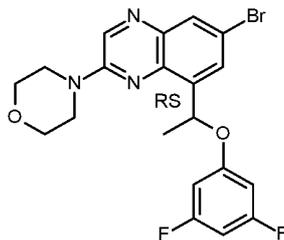


Соединение 256 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 247, с применением промежуточного соединения 15 и 3-фторфенола в качестве исходных материалов (1,44 г, 46%, желтое масло).

Альтернативный путь.

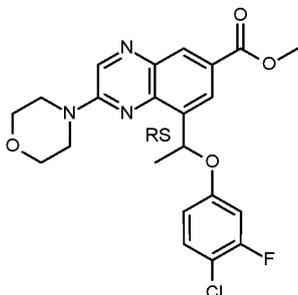
Соединение 256 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 277, с применением промежуточного соединения 15 и 3-фторфенола в качестве исходных материалов (1,57 г, 62%, желтый порошок).

Получение соединения 277



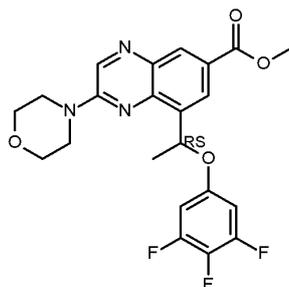
Последовательно добавляли 3,5-дифторфенол (228 мг; 1,76 ммоль) и цианометилтрибутилфосфоран (614 мкл; 2,34 ммоль) в раствор промежуточного соединения 56 (396 мг; 1,17 ммоль) в толуоле (11,9 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Полученный в результате раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 24 г; градиент: от 90% гептана, 9% EtOAc, 1% MeOH до 60% гептана, 36% EtOAc, 4% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 330 мг (63%, бледно-оранжевый порошок) соединения 277.

Получение соединения 310



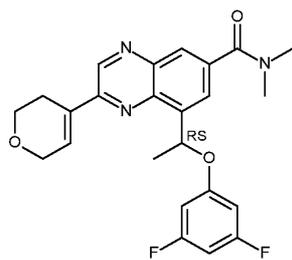
Соединение 310 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 151, с применением промежуточного соединения 15 и 4-хлор-3-фторфенола в качестве исходных материалов (1,75 г, 100%).

Получение соединения 377

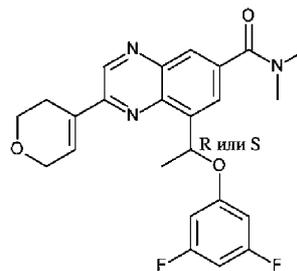


Соединение 377 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 151, с применением промежуточного соединения 15 и 3,4,5-трифторфенола в качестве исходного материала (2,13 г, 62%).

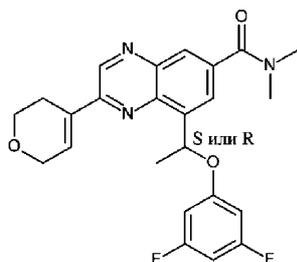
Получение соединений 403, 403а и 403b



Соединение 403



Соединение 403а

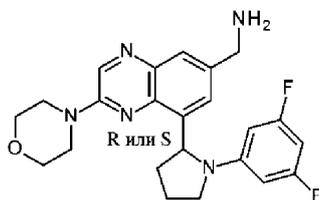


Соединение 403b

Соединение 403 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 247, с применением промежуточного соединения 17 и 3,5-дифторфенола в качестве исходных материалов (233 мг, 99%).

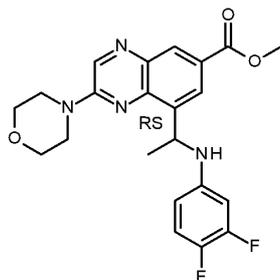
Разделение энантиомеров выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH). Очищенные фракции смешивали и растворитель выпаривали с получением, соответственно, после сублимации 32 мг (15%) соединения 403а (М.Р.: 53°C, DSC) и 31 мг (14%) соединения 403b (М.Р.: 54°C, DSC).

Пример В14. Получение соединения 96



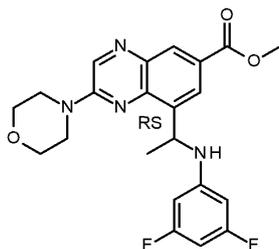
Добавляли гидразина гидрат (132 мг; 1,35 ммоль) в раствор промежуточного соединения 104 (750 мг; 1,35 ммоль) в MeOH (20 мл). Раствор нагревали с обратным холодильником (70°C) в течение 20 ч. Раствор выливали в охлажденную воду и органический слой экстрагировали с помощью DCM, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (425 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 24 г; подвижная фаза: 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали. Остаток (97 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 24 г; подвижная фаза: 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 45 мг (8%) соединения 96. М.Р.: 80°C (смола, К).

Пример В15. Получение соединения 233



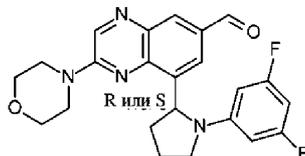
Соединение 233 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 262, с применением промежуточного соединения 105 и 3,4-дифторанилина в качестве исходного материала (7 г; 52%) М.П.: 210°C (К).

Получение соединения 235



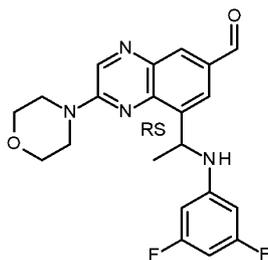
Добавляли 3,5-дифторанилин (16,4 г; 0,13 ммоль) в раствор промежуточного соединения 105 (8,5 г; 0,025 моль) в DMF (200 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор перемешивали при 60°C в течение 48 ч в закрытой пробирке. Раствор охлаждали, выливали в охлажденную воду, его основность повышали с помощью K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и добавляли EtOAc. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой концентрировали. Остаток поглощали с помощью Et<sub>2</sub>O и осадок фильтровали и высушивали с получением 7,2 г (66%) соединения 235.

Пример В16. Получение соединения 250



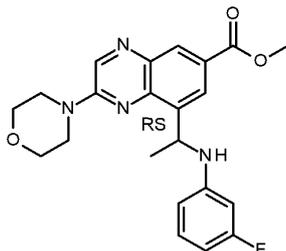
Добавляли порциями MnO<sub>2</sub> (2,08 г; 24 ммоль) в раствор соединения 10 (1,7 г; 3,99 ммоль) в DCM (77 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали через слой celite® и фильтрат выпаривали с получением 1,65 г (97%) соединения 250. М.П.: 120°C (К).

Получение соединения 271



Порциями добавляли марганца оксид (782 мг; 8,99 ммоль) в раствор соединения 84 (600 мг; 1,5 ммоль) в DCM (30 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали через слой celite® и выпаривали до сухого состояния. Затем остаток поглощали диизопропиловым эфиром с получением 500 мг (83%) соединения 271. В случае, если данное соединение применяли для превращения в другое соединение, его применяли как есть без дополнительной очистки.

Пример В17. Получение соединения 262



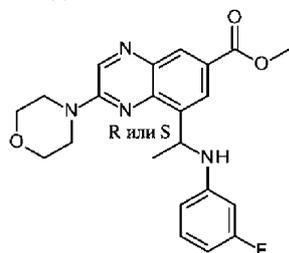
Добавляли тиогликолевую кислоту (234 мкл; 3,36 ммоль) в раствор промежуточного соединения 107 (1 г; 1,68 ммоль) и 1,8-дизабцикло(5,4,0)ундец-7-ена (1 мл; 6,72 ммоль) в ACN (16 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли DCM и 10% водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH/NH<sub>4</sub>OH (95/5)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2 фракций соединения 262, соответственно, 242 мг (35%, желтое твердое вещество) и 382 мг (55%, бледно-коричневое твердое вещество). Общий выход: 90%.

Альтернативный путь.

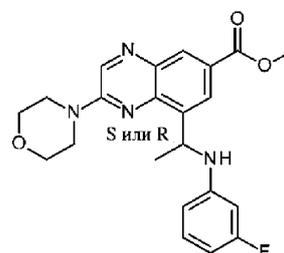
Добавляли 3-фторанилин (1,75 мл; 18,17 ммоль) в раствор промежуточного соединения 105 (1,05 г; 3,13 ммоль) в DMF (12 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор перемешивали при 60°C в течение 48 ч в закрытой пробирке. Раствор охлаждали до к.т., затем выливали в охлажденную воду и повышали его основность с помощью K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Добавляли EtOAc. Органический слой экстрагировали, промывали с помощью H<sub>2</sub>O, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали до сухого состояния. Остаток (3,4 г) поглощали с помощью DCM, MeOH и Et<sub>2</sub>O.

Осадок фильтровали, промывали смесью MeOH и Et<sub>2</sub>O и высушивали с получением 0,66 г (51%) соединения 262. М. П.: 222°C (DSC).

Получение соединений 262a и 262b



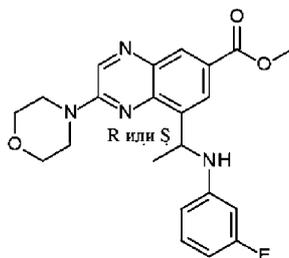
Соединение 262a



Соединение 262b

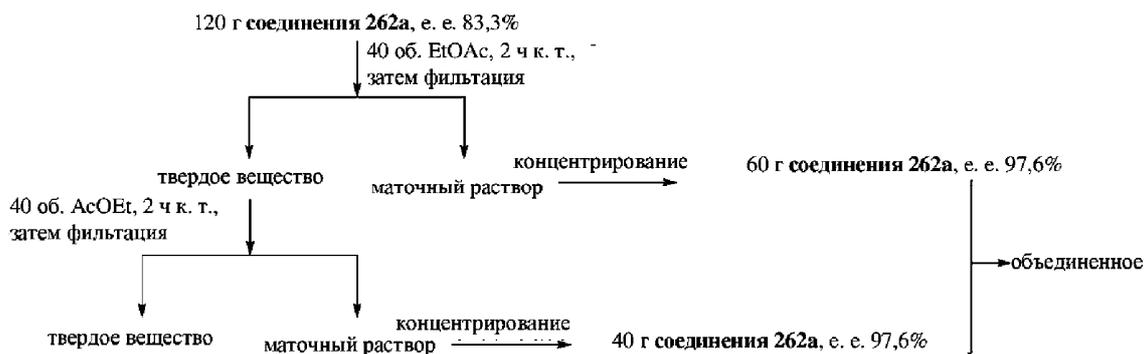
Соединение 262a и 262b получали после отделения соединения 262 с помощью SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 ×30 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 25% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). После концентрирования растворителя каждую фракцию кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением после фильтрования 747 мг (37%) соединения 262a (М.П.: 199,7°C (DSC)) и 775 мг (39%) соединения 262b (М. П.: 199,5°C (DSC)).

Получение соединения 262a

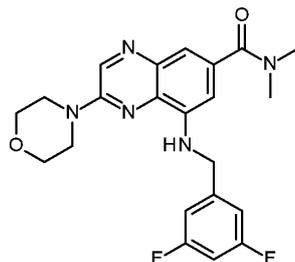


Промежуточное соединение 182 растворяли в ацетонитриле (10 объемов) и 1,8-дизабцикло[5,4,0]ундец-7-ене (4,0 экв.) и добавляли 2-меркаптоуксусную кислоту (2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После концентрирования до приблизительно 2 объемов добавляли воду (7 объемов). Соединение 262a выделяли и высушивали с выходом 92% (е.е.: 83,3%).

Для улучшения е.е. твердое вещество получали, как описано выше, дважды суспендировали в EtOAc согласно приведенной ниже схеме



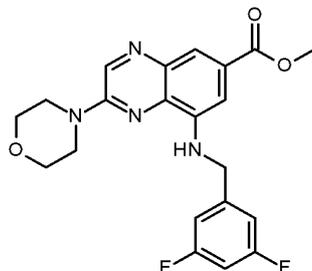
Пример В18. Получение соединения 278



Смесь промежуточного соединения 5 (200 мг; 0,55 ммоль), 3,5-дифторбензиламина (117,5 мг; 0,82 ммоль) и цезия карбоната (535,2 мг; 1,64 ммоль) в толуоле (3 мл) продували азотом. Затем добавляли предкатализатор Brettphos первого поколения (4,4 мг; 0,0055 ммоль). Пробирку закрывали и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 72 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в воду и фильтровали через слой celite®. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали.

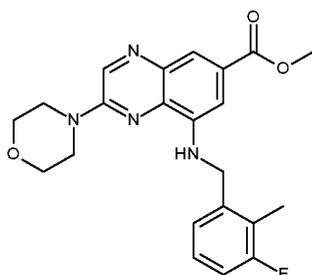
Остаток (420 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 30 г, подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Фракции, содержащие продукт, смешивали и концентрировали с получением 225 мг фракции промежуточного соединения, которую поглощали с помощью Et<sub>2</sub>O. Полученный в результате осадок фильтровали, дважды промывали с помощью Et<sub>2</sub>O, затем высушивали с получением 80 мг (34%) соединения 278. М.Р. 158°C (К).

Получение соединения 288



Соединение 288 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза промежуточного соединения 163, с применением промежуточного соединения 3a в качестве исходного материала и 3,5-дифторбензиламина (7,67 г; 66%).

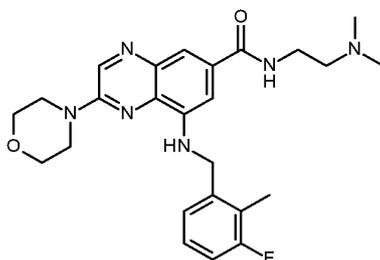
Получение соединения 305



В круглодонной колбе Шленка смесь промежуточного соединения 3a (10 г, 28,394 ммоль), 3-фтор-2-метилбензиламина 4,428 мл, 34,073 ммоль) и цезия карбоната (18,503 г, 56,788 ммоль) в трет-амиловом спирте (130 мл) дегазировали с помощью N<sub>2</sub>. Добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (0,662 г, 1,42 ммоль) и предкатализатор Brettphos первого поколения (1,134 г, 1,42 ммоль), реакционную смесь продували с помощью N<sub>2</sub> и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь вы-

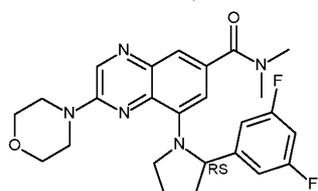
ливали в воду и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$  и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью DIPE. Затем твердое вещество фильтровали с получением (7,8 г, 67%) соединения 305.

Получение соединения 383

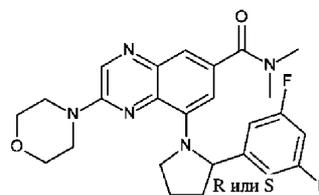


Соединение 383 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 305, с применением промежуточного соединения 237 и 3-фтор-2-метилбензиламина в качестве исходных материалов (204 мг, 43%, М.П.: 172°C (DSC)).

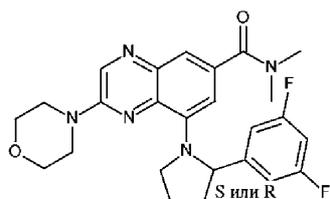
Получение соединений 395, 395a и 395b



Соединение 395



Соединение 395a

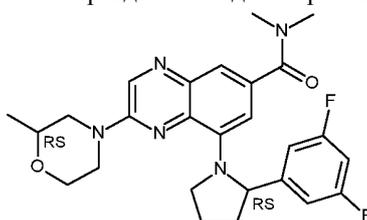


Соединение 395b

Соединение 395 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 5 и 2-(3,5-дифторфенил)пирролидина в качестве исходных материалов (133 мг, 42%, М.П.: 80°C, смола (К)).

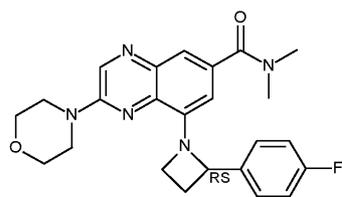
Разделение энантиомеров выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 75%  $CO_2$ , 25%  $iPrOH$  (0,3%  $iPrNH_2$ )). Очищенные фракции смешивали и растворитель выпаривали с получением после сублимации, соответственно, 47 мг (15%) соединения 395a (М.П.: 90°C, смола, К) и 45 мг (14%) соединения 395b (М.П.: 102°C, К).

Получение соединения 396 (смеси 4 неразделимых диастереоизомеров)

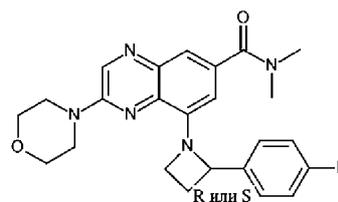


Соединение 396 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 5 и 2-(3,5-дифторфенил)пирролидина в качестве исходных материалов (89 мг, 50%).

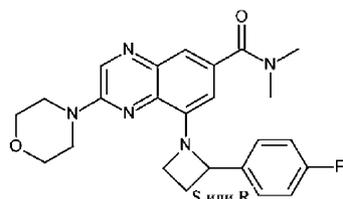
Получение соединений 397, 397a и 397b



Соединение 397



Соединение 397a

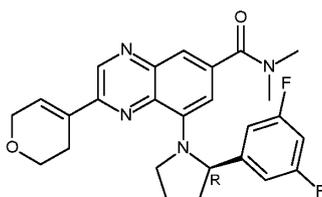


Соединение 397b

Соединение 397 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 5 и 2-(4-фторфенил)азетидина в качестве исходных материалов (450 мг, 75%).

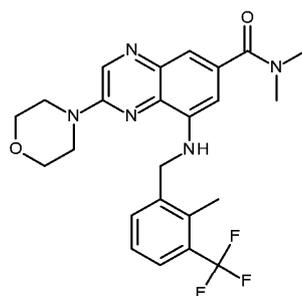
Разделение энантимеров выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 73% CO<sub>2</sub>, 27% iPrOH). Очищенные фракции смешивали и растворитель выпаривали с получением, соответственно, 60 мг соединения 397a (М.Р.: 80°C, смола, К) и 92 мг соединения 397b (М.Р.: 80°C, смола, К).

Получение соединения 398



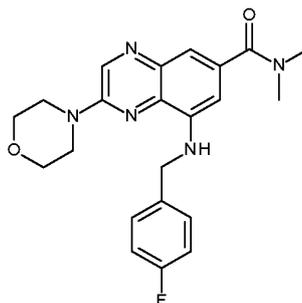
Соединение 398 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 1, с применением промежуточного соединения 28a и (2R)-2-(3,5-дифторфенил)пирролидина в качестве исходных материалов (32 мг, 28%).

Получение соединения 399



Соединение 399 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 278, с применением промежуточного соединения 5 и 2-метил-3-(трифторметил)бензиламина в качестве исходных материалов (55 мг, 21%, М.Р.: 202°C (К)).

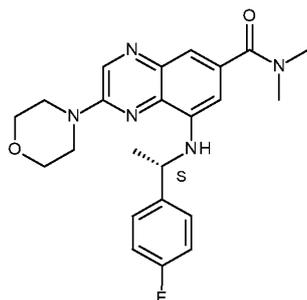
Получение соединения 400



Соединение 400 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 278, с применением промежуточного соединения 5 и 4-фторбензиламина в качестве исходных ма-

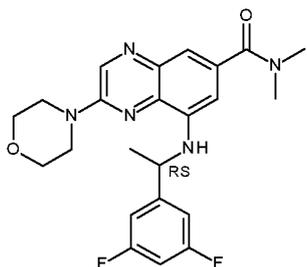
териалов (92 мг, 41%, М.Р.: 80°C, смола (К)).

Получение соединения 401



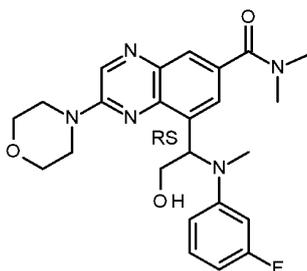
Соединение 401 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 278, с применением промежуточного соединения 5 и (S)-4-фтор- $\alpha$ -метилбензиламина в качестве исходных материалов (6 мг, 3%, М.Р.: 80°C, смола (К)).

Получение соединения 402



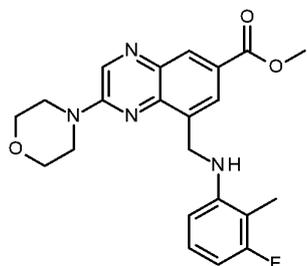
Соединение 402 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 278, с применением промежуточного соединения 5 и (RS)-1-(3,5-дифторфенил)этиламина в качестве исходных материалов (25 мг, 5%, М.Р.: 80°C, смола (К)).

Пример В19. Получение соединения 301



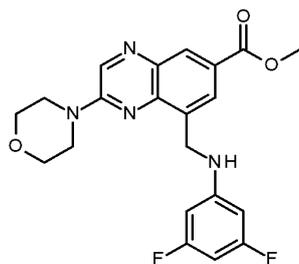
В закрытую пробирку добавляли 3-фтор-1-метиланилин (60,4 мкл, 0,536 ммоль) в раствор промежуточного соединения 191 (177 мг, 0,536 ммоль) и гликоль-альдегидного димера (32,2 мг, 0,268 ммоль) в гексафторизопропанол (1,07 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 дней. Полученный в результате раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: X-Bridge-C18, 5 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 85% (0,2% водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 15% ACN до 45% (0,2% водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 55% ACN) с получением соединения 301 (18,6 мг, 8%, М.Р.: 315°C, DSC) в виде желтого порошка.

Пример В20. Получение соединения 326



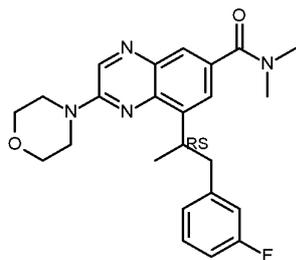
В раствор промежуточного соединения 212 (949 мг, 2,32 ммоль) в DCM (23 мл) добавляли натрия триацетоксиборгидрид (1,48 г, 6,97 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем добавляли DCM и воду. Органический слой отделяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и выпаривали *in vacuo* с получением 1,52 г соединения 326 в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Получение соединения 330

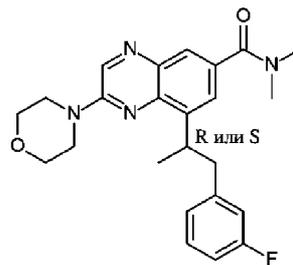


Соединение 330 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 326, с применением промежуточного соединения 214 в качестве исходного материала (504 мг, применяли без очистки на следующей стадии).

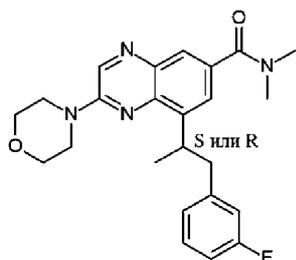
Пример В21. Получение соединений 339, 339а и 339б



Соединение 397



Соединение 339а



Соединение 339б

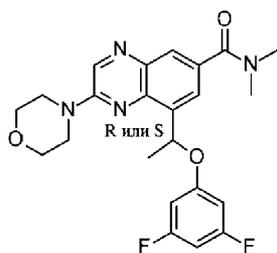
Раствор 3-фторфенилацетона (110 мг, 0,723 ммоль) и N-тозилгидразина (135 мг, 0,723 ммоль) в 1,4-диоксане (2,89 мл) перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Последовательно добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 мг, 1,08 ммоль) и промежуточное соединение 191 (386 мг, 1,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 3 суток. Полученный в результате раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, градиент подвижной фазы: от 100% DCM до 80% DCM, 20% MeOH) с получением неочищенной фракции соединения 339 в виде оранжевой пены. Этот остаток очищали с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: X-Bridge-C18, 5 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 65% (0,2% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 35% ACN до 25% (0,2% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 75% ACN) с получением 105 мг (34%) соединения 339 в виде желтого порошка. М.Р.: 117°C (DSC).

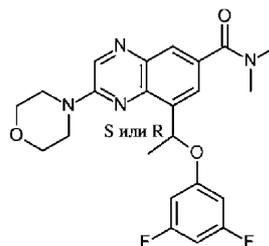
Соединение 339 очищали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% iPrOH) с получением 2 фракций, которые растирали в смеси пентан/Et<sub>2</sub>O (5:1, 6 мл). Осадки фильтровали на стеклянной фритте с получением 16,1 мг (5%) соединения 339а в виде светло-желтого порошка (М.Р.: 131°C (DSC)) и 16,7 мг, (5%) соединения 339б в виде светло-желтого порошка (М.Р.: 128°C (DSC)).

С. Превращение конечных соединений.

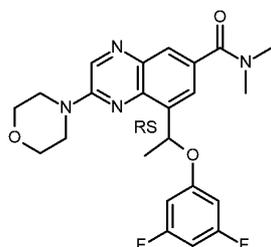
Превращение С1. Получение соединений 5, 6 и 53



Соединение 5



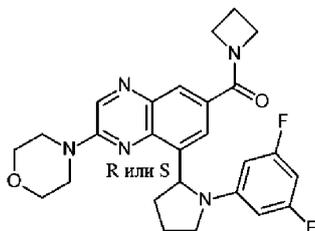
Соединение 6



Соединение 53

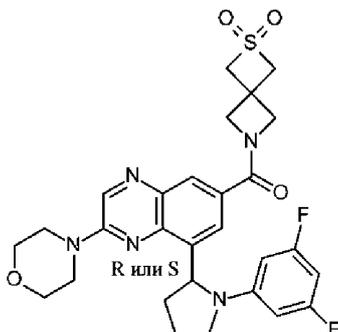
Добавляли DIPEA (0,42 мл; 2,41 ммоль) и HBTU (365 мг; 0,963 ммоль) в раствор соединения 248 (400 мг; 0,96 ммоль) в сухом DMF (9,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем добавляли диметиламин (2М в THF) (0,72 мл; 1,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выпаривали в вакууме и остаток поглощали с помощью EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , солевым раствором (2×), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (520 мг, бежевая пена) очищали с помощью хроматографии на силикагеле ( $\text{SiOH}$  с зернами неправильной формы, 15-40 мкм; 25 г; подвижная фаза: от 100% DCM до 40% DCM, 60% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 393 мг (92%) соединения 53. Остаток (393 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 75%  $\text{CO}_2$ , 25% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые сублимировали с водой-ACN с получением 186 мг (44%, бледно-желтое рассыпчатое твердое вещество) соединения 5 и 182 мг (43%, бледно-желтое рассыпчатое твердое вещество) соединения 6.

Получение соединения 33



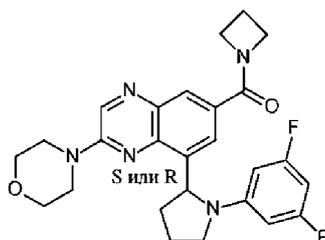
Соединение 33 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 251 и азетидина гидрохлорида в качестве исходных материалов (83 мг, 38%). М.П.: 280°C (DSC).

Получение соединения 34



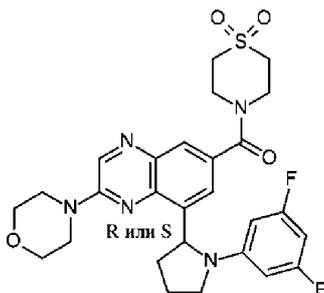
Соединение 34 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 251 и 2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-2,2-диоксида и 2,2,2-трифторацетата в качестве исходных материалов (68 мг, 48%). М.П.: 160°C (К).

Получение соединения 37



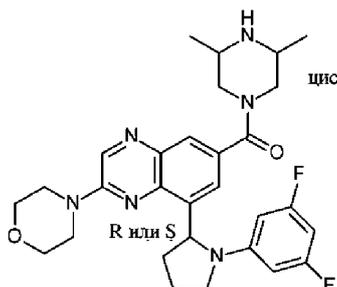
Соединение 37 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 253 и азетидина гидрохлорида в качестве исходных материалов (61 мг, 43%). М.Р.: 276°C (DSC).

Получение соединения 38



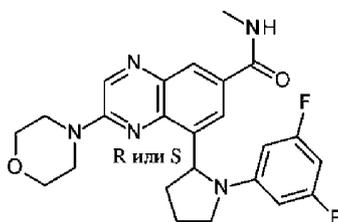
Соединение 38 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 251 и 1,1-диоксида тиоморфолина в качестве исходных материалов (67 мг, 48%). М.Р.: 146°C (К).

Получение соединения 39



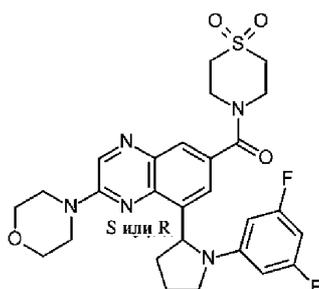
В атмосфере N<sub>2</sub> при к.т. добавляли 2,6-диметилпиперазин (44 мг; 0,38 ммоль) в раствор соединения 251 (110 мг; 0,25 ммоль), HBTU (142 мг; 0,38 ммоль) и DIPEA (0,13 мл; 0,75 ммоль) в DMF (3 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 64 ч. Раствор выливали в охлажденную воду. Продукт экстрагировали с помощью DCM и органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (180 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с зернами сферической формы, 5 мкм, 150×30,0 мм, подвижная фаза: градиент от 98% DCM, 2% MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH) до 88% DCM, 12% MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH)). Фракции собирали, выпаривали до сухого состояния и сублимировали с CH<sub>3</sub>CN/водой с получением 81 мг (60%) соединения 39. М.Р.: 80°C (в виде смолы, К)).

Получение соединения 40



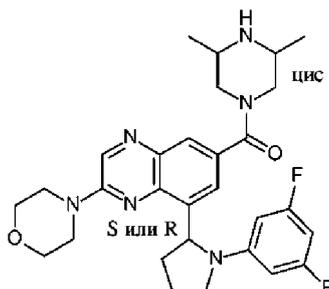
Соединение 40 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 251 и метиламина (2М в THF) в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 51 мг, 35%, желтый порошок). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 43



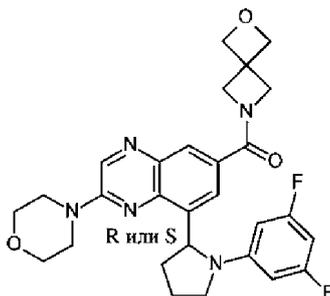
Соединение 43 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 253 и 1,1-диоксида тиоморфолина в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 46 мг, 45%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 46



Соединение 46 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 253 и 2,6-диметилпиперазина в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 30 мг, 31%). М.П.: 80°C (смола, К).

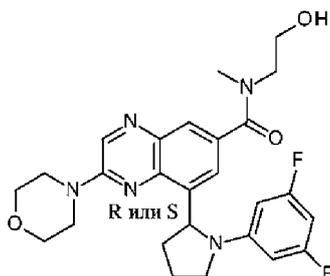
Получение соединения 47



Соединение 47 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 251 и 2-окса-6-азаспиро(3,3)гептана в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 32 мг, 25%).

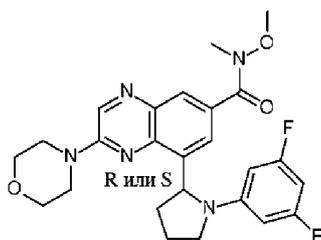
М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 50



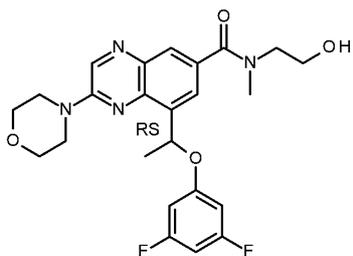
Соединение 50 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 251 и 2-(метиламино)этанола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 35 мг, 28%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 51

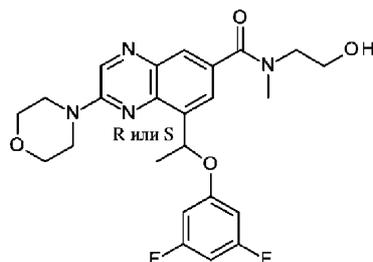


Соединение 51 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 251 и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 14 мг, 32%, желтый порошок). М.Р.: 80°C (смола, К).

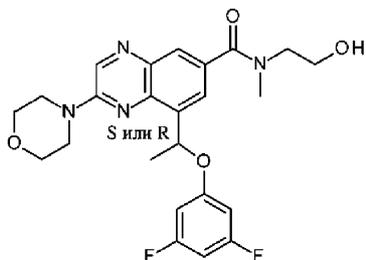
Получение соединений 59, 60 и 61



Соединение 59



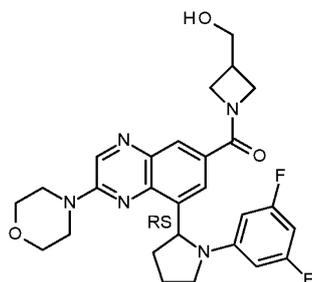
Соединение 60



Соединение 61

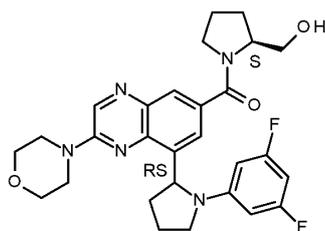
Соединения 59, 60 и 61 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 248 и 2-(метиламино)этанола в качестве исходного материала (388 мг, 85%, бледно-желтое твердое вещество, представляющее собой соединение 59). При разделении энантиомеров с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)) из 355 мг рацемического соединения 59 получали, соответственно, 145 мг (32%, желтое рассыпчатое твердое вещество) соединения 60 и 125 мг (27%, бледное рассыпчатое твердое вещество) соединения 61.

Получение соединения 63



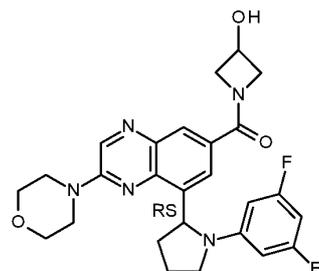
Соединение 63 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 62 и (азетидин-3-ил)метанола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 29 мг, 25%). М.Р.: 100°C (смола, К).

Получение соединения 64



Соединение 64 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 62 и (S)-(+)-2-пирролидинметанола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 51 мг, 43%). М.Р.: 80°C (смола, К).

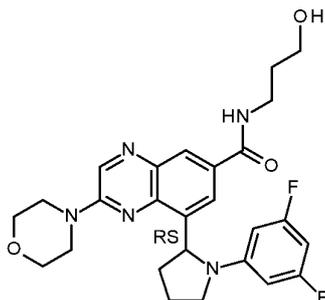
Получение соединения 65



Соединение 65 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 62 и 3-гидроксиазетидина гидрохлорида в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 51 мг, 45%).

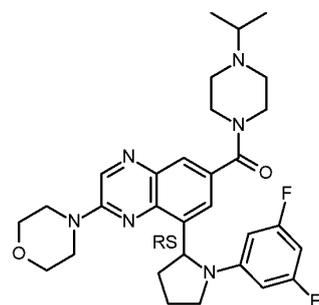
М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 66



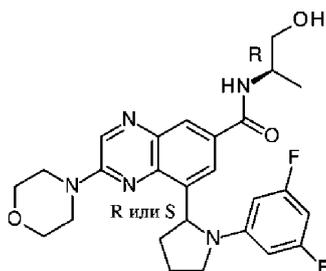
Соединение 66 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 62 и 3-амино-1-пропанола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 46 мг, 41%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 69



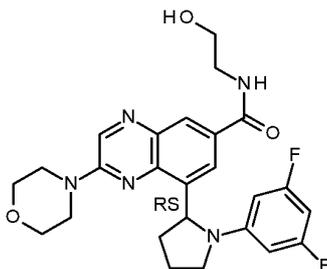
Соединение 69 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 62 и 1-изопропилпиперазина в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 44 мг, 35%, белый порошок). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 70



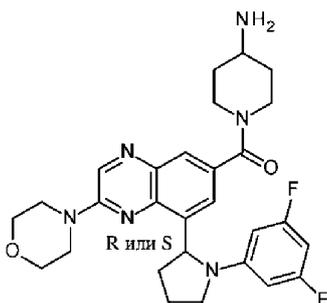
Соединение 70 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 251 и (2R)-аминопропан-1-ола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 77 мг, 57%, белый порошок). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 71



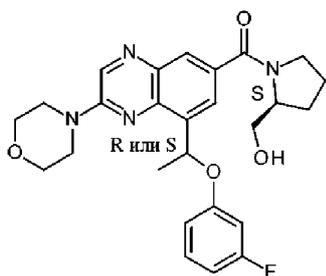
Соединение 71 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 62 и этаноламина в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 79 мг, 36%, желтый порошок). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 75

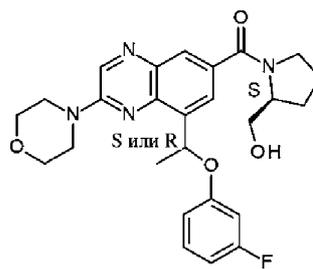


Соединение 75 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 251 и 4-аминопиперидина в качестве исходного материала (в сублимированном состоянии: 14 мг, 12%). М.П.: 80°C (смола, К).

Получение соединений 86 и 87



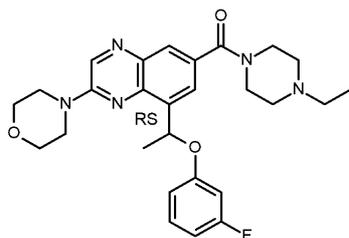
Соединение 86



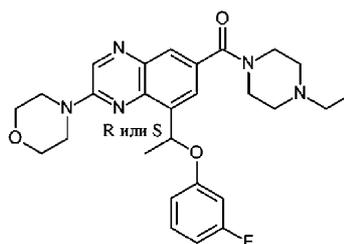
Соединение 87

Соединения 86 и 87 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 257a и (S)-(+)-2-(пирролидинметанола) в качестве исходного материала. Остаток (680 мг, оранжевое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами правильной формы; 30 мкм; 40 г; градиент: от 99,5% DCM, 0,5% MeOH до 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (340 мг, бледно-желтая пена) очищали с помощью ахиральной SFC (CHIRALPAK AD-H; 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: 65% CO<sub>2</sub>, 35% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые солюбилизировали в DCM, выпаривали и высушивали в вакууме (50°C, 24 ч) с получением 115 мг (25%, бледно-желтая пена) соединения 86 (М.П.: 76°C, DSC) и 125 мг (28%, бледно-желтая пена) соединения 87 (М.П.: 74°C, DSC).

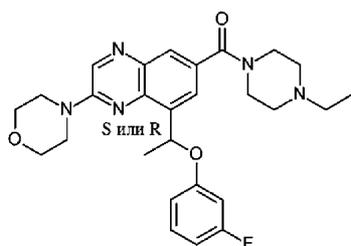
## Получение соединений 90, 91 и 92



Соединение 90



Соединение 91



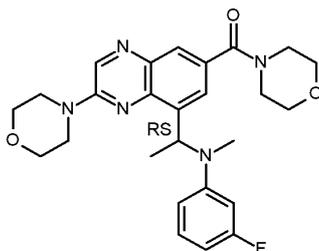
Соединение 92

Соединения 90, 91 и 92 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 257а и 1-этилпиперазина в качестве исходного материала. Остаток (420 мг, коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на диоксиде кремния (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 12 г; градиент: от 98% DCM, 2% MeOH до 94% DCM, 6% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2 фракций соединения 90 соответственно.

Фракция А: 72 мг соединения 90. 30 мг данной фракции солибилизировали в MeCN и промывали пентаном. Слой на основе MeCN выпаривали в вакууме и твердое вещество растирали в Et<sub>2</sub>O с получением после фильтрования 21 мг соединения 90 (6%, грязно-белая пена).

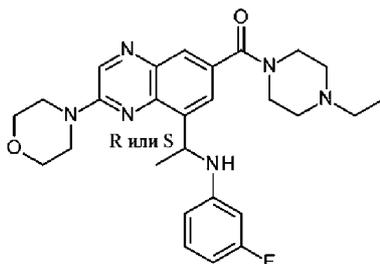
Фракция В: 270 мг соединения 90, которое объединяли с остальными 42 мг фракции А. Полученный в результате остаток (312 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые по отдельности выпаривали совместно с DCM (2×) и высушивали при пониженном давлении (16 часов, 50°C) с получением, соответственно, 92 мг (27%, бледно-желтая пена) соединения 91 и 101 мг (30%, бледно-желтая пена) соединения 92.

## Получение соединения 105

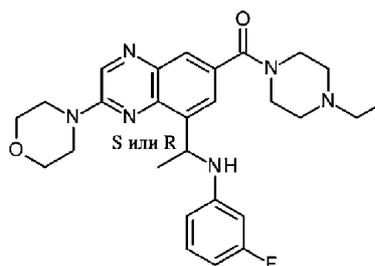


Соединение 105 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 98 и морфолина в качестве исходных материалов (96 мг, 52%). М.Р.: 161°C (DSC).

## Получение соединений 113 и 114



Соединение 113

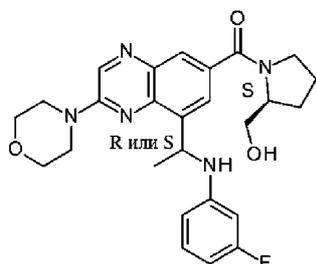


Соединение 114

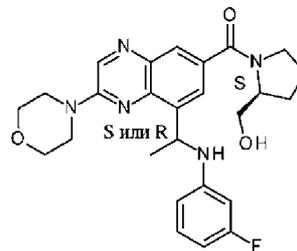
Соединения 113 и 114 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением промежуточного соединения 117 и 1-этилпиперазина в качестве исходного

материала (74 мг, 40%, бледно-желтое твердое вещество, представляющее собой соединение 113; М.Р.: 307°C (DSC) и 74 мг, 40%, бледно-желтое твердое вещество, представляющее собой соединение 114; М.Р.: 303°C (DSC) получали после очистки с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)).

Получение соединений 115 и 116



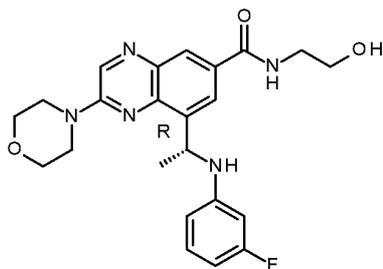
Соединение 115



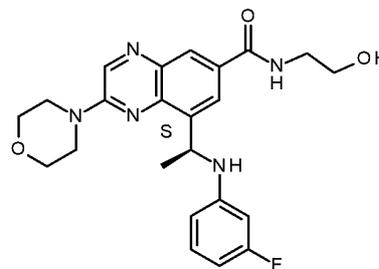
Соединение 116

Соединения 115 и 116 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 263 и L-пролинола в качестве исходных материалов (67 мг, 33%, бледно-желтое твердое вещество, представляющее собой соединение 115; М.Р.: 327°C (DSC) и 77 мг, 37%, бледно-желтое твердое вещество, представляющее собой соединение 116; М.Р.: 332°C (DSC) получали после очистки с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)).

Получение соединений 117 и 118



Соединение 117



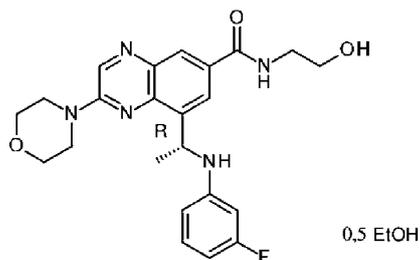
Соединение 118

В раствор соединения 263 (120,0 мг; 303 мкмоль), НВТУ (230 мг; 0,605 ммоль) и DIPEA (313 мкл; 1,82 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-аминоэтанол (36,3 мкл; 0,605 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли воду и DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали, выпаривали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: от 100% DCM до 90% DCM, 10% iPrOH/водн. NH<sub>3</sub> (95:5)) с получением 144 мг (желтая пена) рацемического соединения. Разделение энантиомеров выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 63 мг (41%, бледно-желтое твердое вещество) соединения 117 и 67 мг (43%) соединения 118 (М.Р.: 237°C, DSC).

Альтернативное получение соединения 117.

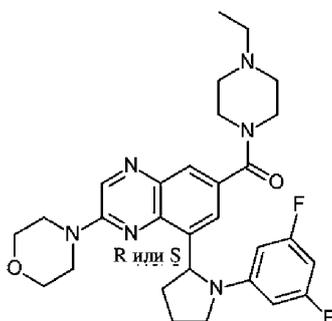
В раствор соединения 274 (94 мг, 0,237 ммоль), НВТУ (0,179 г, 0,474 ммоль) и DIPEA (0,245 мл, 1,423 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-аминоэтанол (0,028 мл, 0,474 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Раствор охлаждали и смесь выливали в охлажденную воду, продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O, отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток в количестве 120 мг очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, градиент от 98% DCM, 2% MeOH до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 32 г (31%) соединения 117 (ee=91,8%).

Получение соединения 117



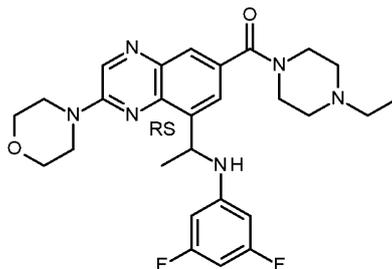
Соединение 274 соединяли с этаноламином (2,0 экв.) в DMF (3 объема) с применением DIPEA (6,0 экв.) и HBTU (N,N,N',N'-тетраметил-О-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата) (2,0 экв.) при комнатной температуре. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью 5% NaHCO<sub>3</sub> и концентрировали до остатка. Затем твердое вещество суспендировали в THF (10 объемов) для улучшения чистоты и е.е. Процедуру выполняли, соответственно, в масштабе 20 г и 95 г соединения 274 и получали соединение 117 со средним выходом 77% (е.е: 99,4%). Затем порции объединяли и полученное в результате твердое вещество растворяли в этаноле с удалением THF. Растворитель дважды выпаривали до остатка и затем полученное в результате твердое вещество высушивали при 50°C при пониженном давлении в течение ночи с получением 90 г соединения 174а в виде сольвата гемиэтанолата (е.е.: 99,4%).

Получение соединения 142



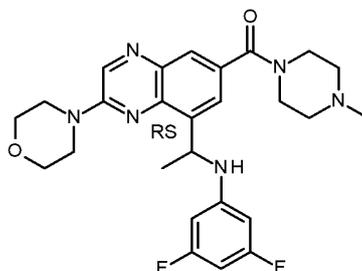
Соединение 142 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 251 и 1-этилпиперазина в качестве исходных материалов (107 мг, 80%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 143



Соединение 143 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83а и 1-этилпиперазина в качестве исходных материалов (136 мг, 74%). М.Р.: 80°C (смола, К).

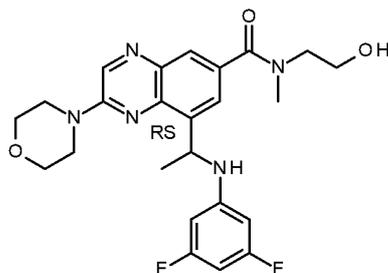
Получение соединения 144



Соединение 144 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83а и 1-метилпиперазина в качестве исходных материалов (156 мг, 87%). М.Р.: 80°C (смола, К).

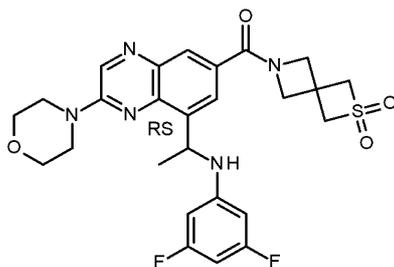
Получение соединения 145

037401



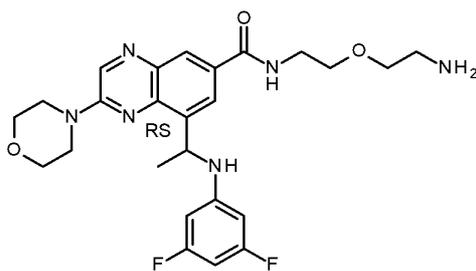
Соединение 145 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83а и 2-(метиламино)этанола в качестве исходных материалов (134 мг, 79%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 148



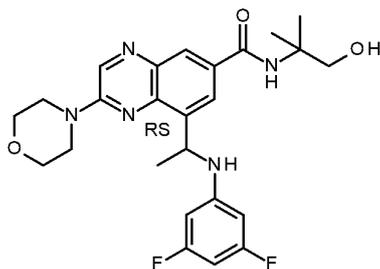
Соединение 148 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83а и 2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-2,2-диоксида в качестве исходных материалов (124 мг, 47%).

Получение соединения 149



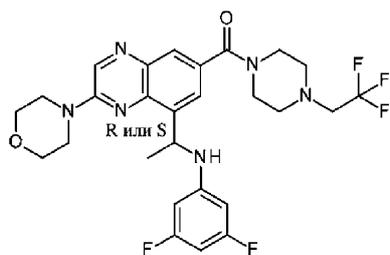
Соединение 149 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83а и 2,2'-оксибис(этиламина) в качестве исходных материалов (48 мг, 26%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 169

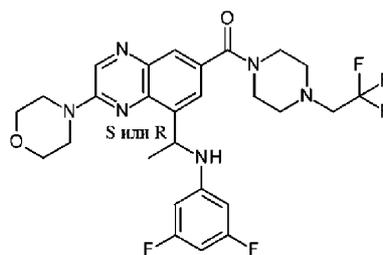


Соединение 169 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83а и 2-амино-2-метил-1-пропанола в качестве исходных материалов (89 мг, 25%). М.Р.: 217°C (DSC).

Получение соединений 171 и 172



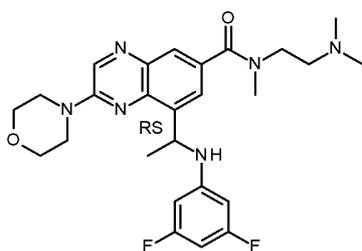
Соединение 171



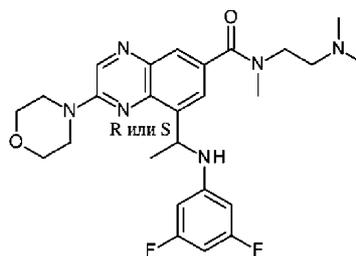
Соединение 172

Соединения 171 и 172 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83а и 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперазина в качестве исходных материалов (104 мг, 38%, соединение 171 (М.Р.: 125°C (смола, К)) и 100 мг, 37%, соединение 172 (М.Р.: 130°C (смола, К)) получали после очистки с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 85% CO<sub>2</sub>, 15% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)).

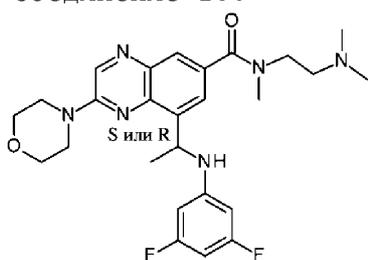
Получение соединений 180, 181 и 182



Соединение 180



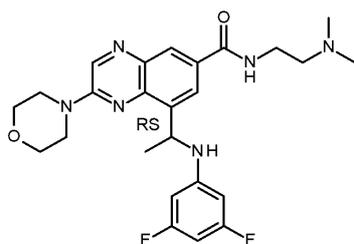
Соединение 181



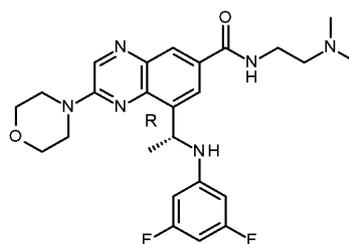
Соединение 182

Добавляли N,N,N'-триметилэтилендиамин (185 мкл; 1,45 ммоль) в раствор соединения 83а (300 мг; 0,72 ммоль), HBTU (549 мг; 1,45 ммоль) и DIPEA (0,75 мл; 4,34 ммоль) в Me-THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc и промывали солевым раствором (2×). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (520 мг) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40 г; подвижная фаза: от 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0,3% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 295 мг (82%) соединения 180. М.Р.: 148°C (К). Соединение 180 очищали с помощью хиральной SFC (AS-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые кристаллизовали в диэтиловом эфире, фильтровали и высушивали в вакууме с получением 38 мг (11%) соединения 181 (М.Р.: 134°C, DSC) и 60 мг (16%) соединения 182 (М.Р.: 134°C, DSC).

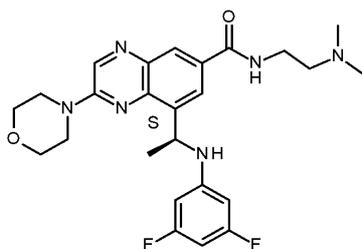
Получение соединений 183, 184 и 185



Соединение 183



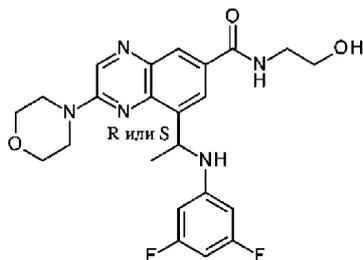
Соединение 184



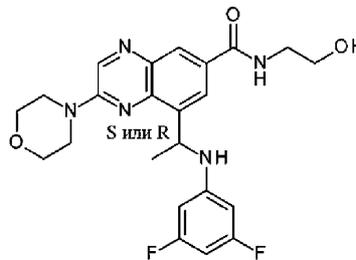
Соединение 185

В раствор соединения 83a (300 мг; 0,72 моль), HBTU (550 мг; 1,45 ммоль) и DIPEA (0,75 мл; 4,34 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли N,N-диметилендиамин (0,16 мл; 1,45 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором (×2), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: 40 г, подвижная фаза: от 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0,3% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 290 мг (83%) соединения 183. Разделение энантимеров выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 85% CO<sub>2</sub>, 15% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Каждую из фракций кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 70 мг (20%) соединения 184 (M.P.: 157°C (DSC)) и 58 мг (20%) соединения 185 (M.P.: 152°C (DSC)).

Получение соединения 188 и 189



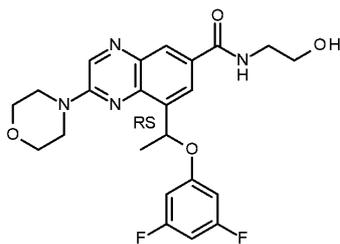
Соединение 188



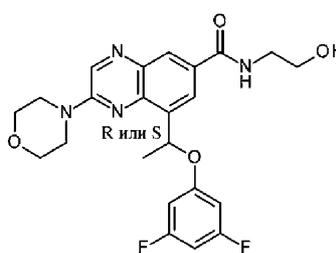
Соединение 189

Соединения 188 и 189 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83a и 2-аминоэтанола в качестве исходных материалов (82 мг, 25%, соединение 188 (M.P.: 80°C (смола, K)) и 94 мг, 87%, соединение 189 (M.P.: 80°C (смола, K)) получали после очистки с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% EtOH (0, 3% iPrNH<sub>2</sub>)).

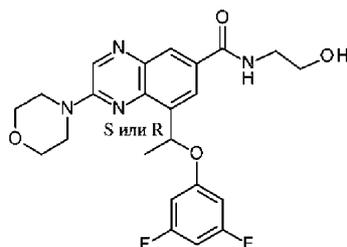
Получение соединений 198, 199 и 200



Соединение 198



Соединение 199

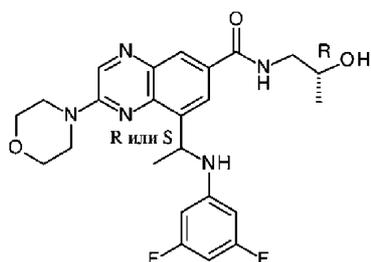


Соединение 200

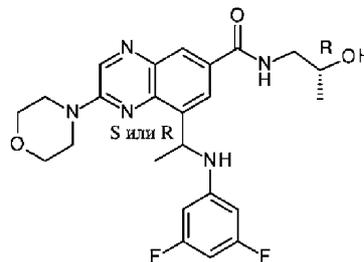
Соединения 198, 199 и 200 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 39 и 2-аминоэтанола в качестве исходных материалов. 130 мг (24%) соединения 198 получали после кристаллизации в смеси Et<sub>2</sub>O/DCM. M.P.: 171°C (DSC). Соеди-

нение 198 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 90% CO<sub>2</sub>, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Каждый остаток кристаллизовали из DCM/диэтилового эфира. Каждый осадок фильтровали и высушивали в вакууме с получением 68 мг (12%) соединения 199 (М.Р.: 140°C, К) и 57 мг (10%) соединения 200 (М.Р.: 115°C, смола, К).

Получение соединений 201 и 202



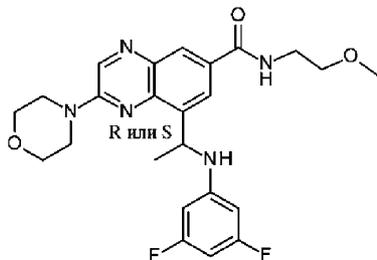
Соединение 201



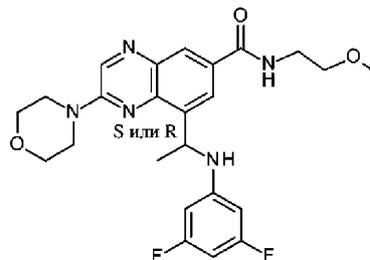
Соединение 202

Соединения 201 и 202 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83а и (2R)-(-)-1-аминопропан-2-ола в качестве исходных материалов. 253 мг (22%) соединения 201 (М.Р.: 70°C, DSC) и 276 мг (24%) соединения 202 получали после очистки с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 83% CO<sub>2</sub>, 17% MeOH (0,3% *i*PrNH<sub>2</sub>)).

Получение соединений 203 и 204



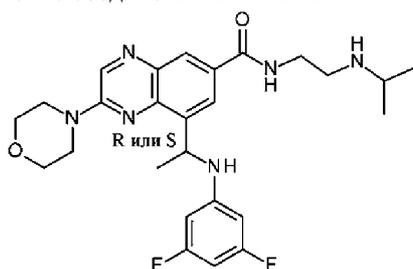
Соединение 203



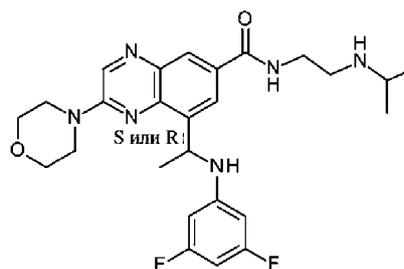
Соединение 204

Соединения 203 и 204 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83а и 2-метоксиэтиламина в качестве исходного материала (после очистки для разделения энантиомеров из 280 мг рацемического соединения и кристаллизации из диэтилового эфира; 28 мг (8%) соединения 203 (М.Р.: 118°C, DSC) и 76 мг (22%) соединения 204 (М.Р.: 80°C, смола, К).

Получение соединений 211 и 212



Соединение 211



Соединение 212

Раствор соединения 83а (1 г; 2,41 ммоль), НВТУ (1,37 г; 3,62 ммоль) и DIPEA (1,25 мл; 7,24 ммоль) в DMF (25 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Затем добавляли *N*-изопропилэтилендиамин (0,46 мл; 3,62 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Продукт выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором (×2), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г, MERCK, подвижная фаза: 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 95% DCM, 0,5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, смешивали и концентрировали с получением 720 мг рацемата.

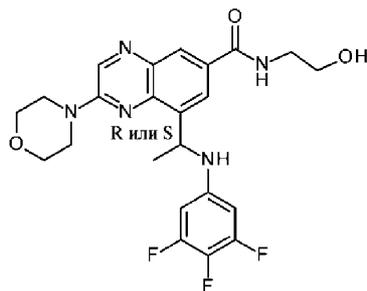
Рацемат очищали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 90% CO<sub>2</sub>, 10% MeOH (0,3% *i*PrNH<sub>2</sub>)). Фракции, содержащие продукты, смешивали и концентрировали с получением 320 мг фракции А и 315 мг фракции В.

Фракцию А кристаллизовали из смеси DCM/Et<sub>2</sub>O. Осадок отфильтровывали и высушивали в вакуу-

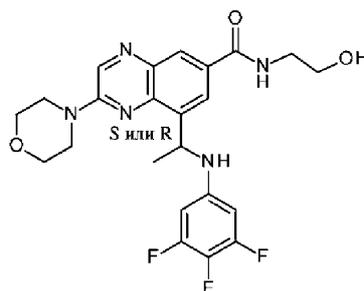
ме с получением 280 мг (23%) соединения 211 (М.Р.: 206°C (DSC)).

Фракцию В кристаллизовали из смеси DCM/Et<sub>2</sub>O. Осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 250 мг (21%) соединения 212 (М.Р.: 204°C (DSC)).

Получение соединений 213 и 214



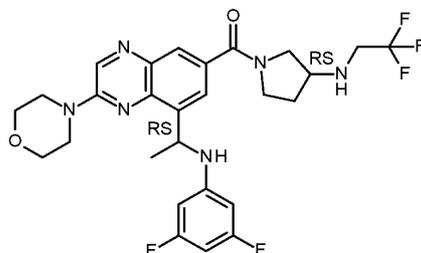
Соединение 213



Соединение 214

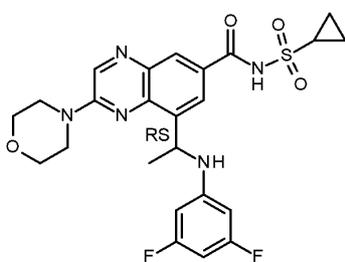
Соединения 213 и 214 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 170 и 2-аминоэтанола в качестве исходных материалов. 117 мг (27%) соединения 213 (М.Р.: 80°C, смола, К) и 136 мг (31%) соединения 214 (М.Р.: 80°C, смола, К) получали после очистки с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)).

Получение соединения 217

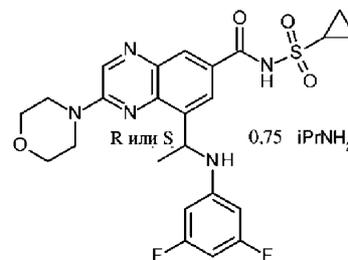


Соединение 217 (неопределенную смесь 4 диастереоизомеров) получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 83а и 3-(трифторацетиламино)пирролидина в качестве исходных материалов (кристаллизовали из диизопропилового эфира; 120 мг, 29%).

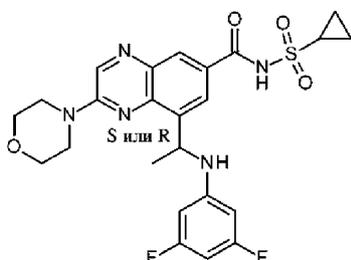
Получение соединений 218, 219 и 220



Соединение 218



Соединение 219



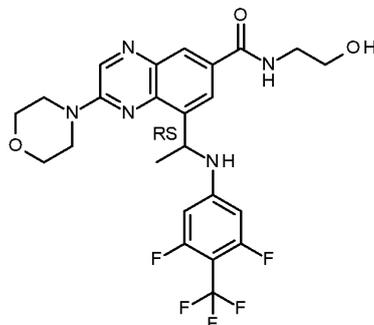
Соединение 220

Добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (32,4 мг; 2,0 ммоль) в раствор соединения 83а (690 мг; 1,67 ммоль) в Me-THF (14 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и добавляли циклопропансульфонамид (202 мг; 1,67 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (370 мкл; 2,50 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в воду. Органический слой экстрагировали с помощью DCM, отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зёрнами неправильной формы,

15-40 мкм; 40 г; градиент: от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 970 мг соединения 218. Часть (106 мг) кристаллизовали из DIPE. Осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 59 мг соединения 218.

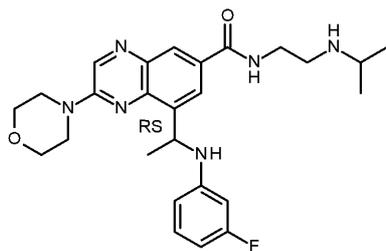
Остальную часть соединения 218 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые кристаллизовали из диизопропилового эфира. Каждый осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением 312 мг (33%) соединения 219 и 248 мг (29%) соединения 220.

Получение соединения 223

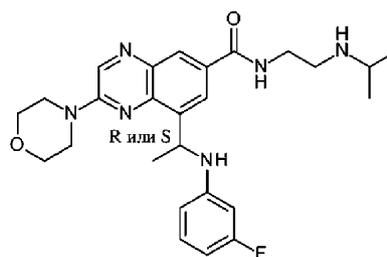


Соединение 223 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 159 и 2-аминоэтанола в качестве исходных материалов (кристаллизовали из DCM; 195 мг, 60%). М.П.: 200°C (DSC).

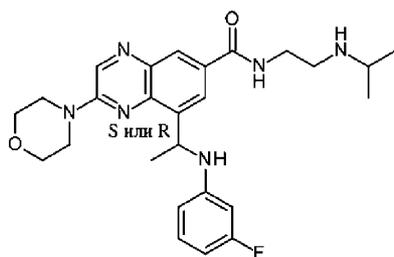
Получение соединений 226, 227 и 228



Соединение 226



Соединение 227

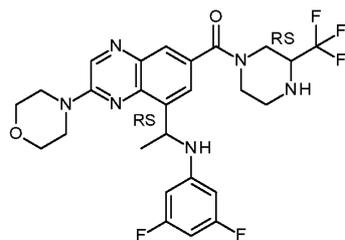


Соединение 228

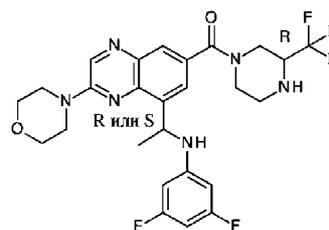
Соединения 226, 227 и 228 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 263 и N-изопропилэтилендиамин в качестве исходных материалов. После кристаллизации из диэтилового эфира получали 192 мг (49%) соединения. М.П.: 158°C (DSC).

Соединение 226 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Каждый остаток сублимировали с ACN/водой (20/80) с получением 74 мг (19%, желтый порошок) соединения 227 (М.П.: 80°C, смола, К) и 76 мг (20%, желтый порошок) соединения 228 (М.П.: 80°C, смола, К).

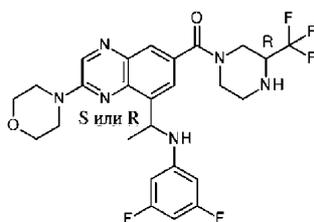
Получение соединений 237, 237a, 237b, 237c и 237d



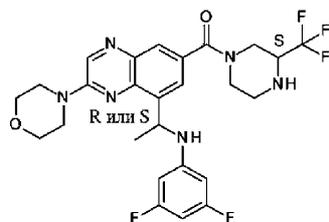
Соединение 237



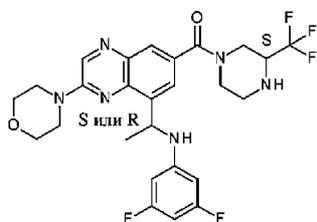
Соединение 237a



Соединение 237b



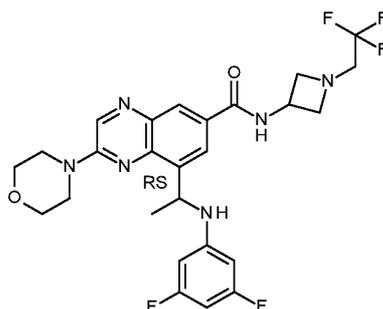
Соединение 237c



Соединение 237d

Соединение 237 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 236 и 2-трифторметилпиперазина (R/S: 80/20) в качестве исходных материалов. Остаток (700 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH (+10% NH<sub>4</sub>OH)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (500 мг) кристаллизовали из гептана и Et<sub>2</sub>O. Осадок фильтровали и высушивали с получением 0,45 г, 67% соединения 237 (M.P.: 105°C (по Кофлеру)). Соединение 237 дополнительно очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2 фракций диастереоизомеров. Первую фракцию диастереоизомеров очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм×250×20 мм; подвижная фаза 85% CO<sub>2</sub>, 15% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2 фракций. Первую часть (122 мг) кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением после фильтрования 94 мг соединения 237b (M.P.: 120°C (по Кофлеру)), а вторую часть (38 мг) сублимировали с водой-ACN с получением 33 мг (5%) соединения 237d (M. P.: 80°C (по Кофлеру)). Вторую фракцию очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм×250×20 мм; подвижная фаза 82% CO<sub>2</sub>, 18% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2 фракций. Первую фракцию (120 мг) кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением после фильтрования 66 мг (10%) соединения 237a (M.P.: 120°C (по Кофлеру)), а вторую фракцию (43 мг) сублимировали с водой-ACN с получением 40 мг (6%) соединения 237c (M.P.: 80°C (по Кофлеру)).

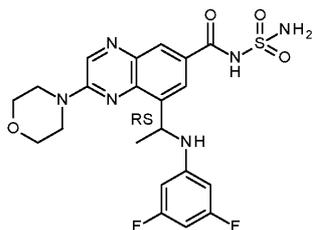
Получение соединения 238



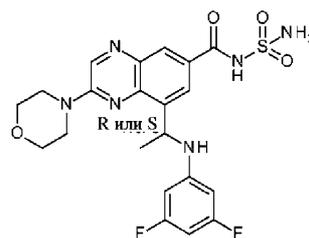
Соединение 238 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соеди-

нения 5, с применением соединения 236 и 1-(2,2,2-трифторэтил)-3-азетидиндиамина в качестве исходных материалов (гептан/Et<sub>2</sub>O, 350 мг, 45%). М.Р.: 110°C (смола, К).

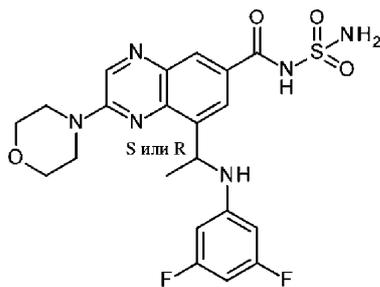
Получение соединения 243, 243а и 243б



Соединение 243



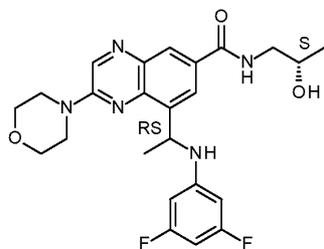
Соединение 243а



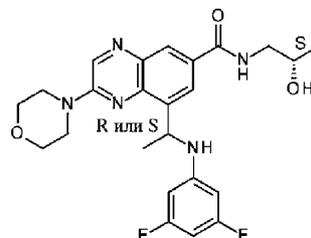
Соединение 243б

Соединение 243 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 236 и сульфамида в качестве исходных материалов. Остаток (480 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 40 г, подвижная фаза: 100% DCM). Очищенные фракции собирали; растворитель выпаривали и часть продукта кристаллизовали из DIPE. Осадок фильтровали и высушивали с получением (41 мг) соединения 243. Остаток очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм×250×20 мм; подвижная фаза 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2 фракций, которые поглощали с помощью DCM и выпаривали с получением 98 мг (20%) соединения 243а (М.Р.: 160°C (по Кофлеру)) и 96 мг (20%) соединения 243б (М.Р.: 200°C (по Кофлеру)).

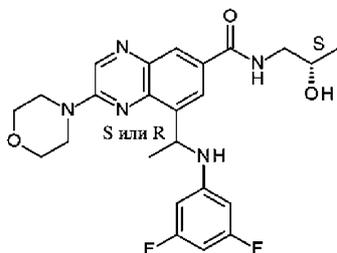
Получение соединений 246, 246а и 246б



Соединение 246



Соединение 246а

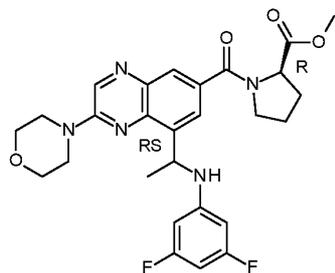


Соединение 246б

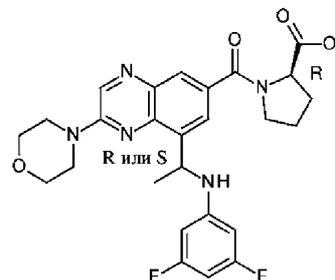
Соединение 246 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 236 и (2S)-1-амино-2-пропанола в качестве исходных материалов. Остаток (580 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 40 г, подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0,3% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 34 5 мг соединения 246. Данное соединение очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм×250×20 мм; подвижная фаза 75% CO<sub>2</sub>,

25% MeOH (0,3%  $iPrNH_2$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2 фракций, которые кристаллизовали из  $Et_2O$  и высушивали с получением 123 мг (36%) соединения 246a и 118 мг (34%) соединения 246b (M.P.: 75°C (DSC)).

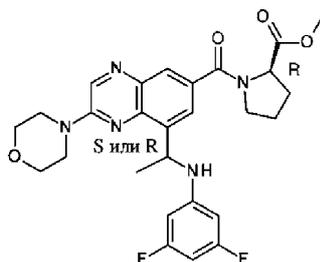
Получение соединений 272, 272a и 272b



Соединение 272



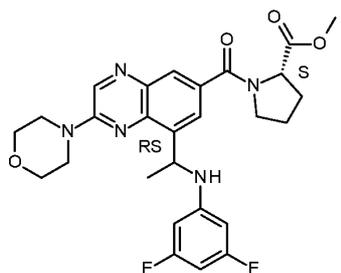
Соединение 272a



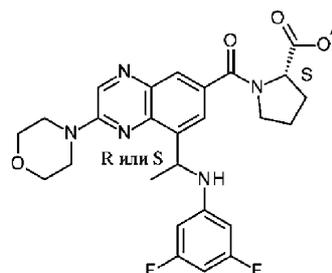
Соединение 272b

Соединение 272 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 236 и гидрохлорида сложного метилового эфира D-пролина в качестве исходных материалов. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 0,1%  $NH_4OH$ , 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 250 мг (78%) соединения 272. Соединение 272 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 75%  $CO_2$ , 25% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением, соответственно, 87 мг (27%) соединения 272a и 86 мг (27%) соединения 272b.

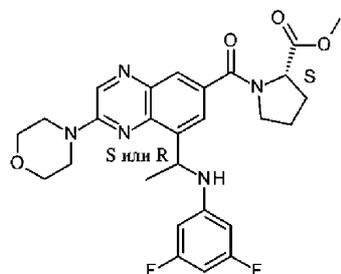
Получение соединений 273, 273a и 273b



Соединение 273



Соединение 273a

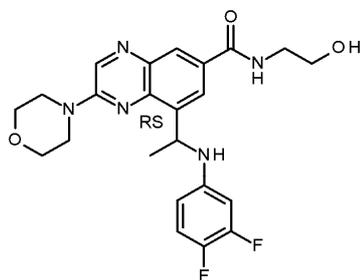


Соединение 273b

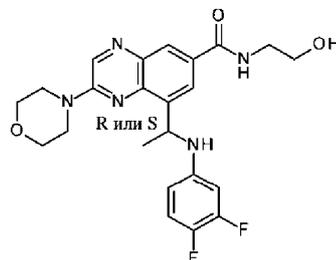
Соединение 273 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 236 и гидрохлорида сложного метилового эфира L-пролина в качестве исходного материала. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г; подвижная фаза: градиент от 100%

DCM до 0,1% NH<sub>4</sub>OH, 90% DCM, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 320 мг соединения 273. Соединение 273 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением, соответственно, 105 мг (33%) соединения 273a и 96 мг (32%) соединения 273b.

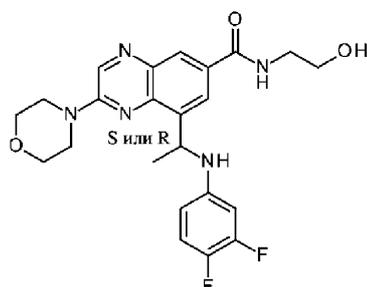
Получение соединений 279, 279a и 279b



Соединение 279



Соединение 279a

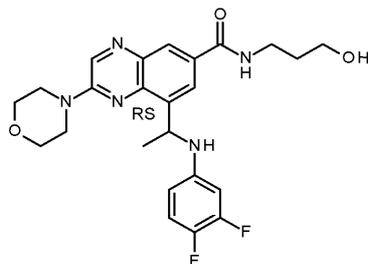


Соединение 279b

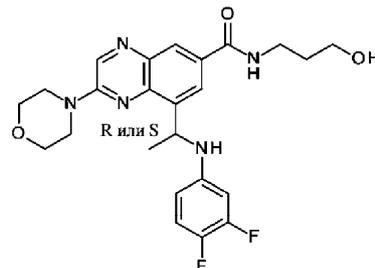
Соединение 279 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и 2-аминоэтанола в качестве исходных материалов (570 мг, 65%). М.Р.: 77°C DSC.

Соединение 179 очищали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)) с получением 150 мг каждого энантиомера, которые сублимировали со смесью ACN и воды (1/3) с получением 90 мг (10%) соединения 279a (М.Р.: 80°C, смола, К) и 100 мг (11%) соединения 279b (М. Р.: 80°C, смола, К).

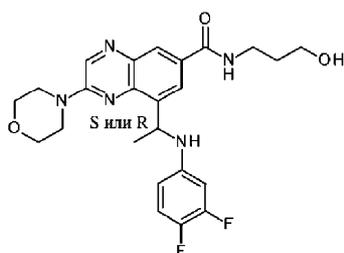
Получение соединений 280, 280a и 280b



Соединение 280



Соединение 280a

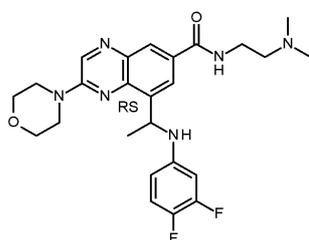


Соединение 280b

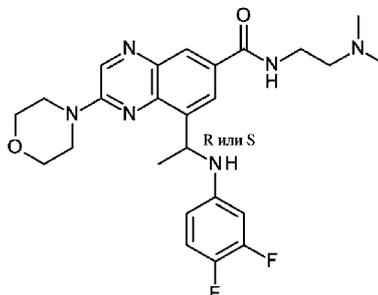
Соединение 280 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5 с применением соединения 234 и 3-амино-1-пропанола в качестве исходных материалов (330 мг, 72%, М.Р.: 164°C, DSC).

Соединение 280 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 140 мг одного соединения, которое сублимировали со смесью ACN и воды (1/3) с получением 105 мг (10%) соединения 280a (М.Р.: 80°C, смола, К) и 135 мг другого соединения, которое сублимировали со смесью ACN и воды (1/3) с получением 120 мг (26%) соединения 280b (М. Р.: 80°C, смола, К).

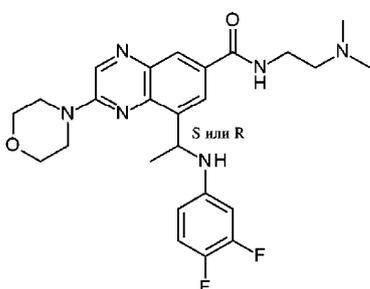
Получение соединений 281, 281a и 281b



Соединение 281



Соединение 281a

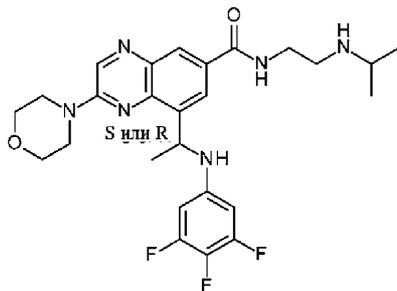


Соединение 281b

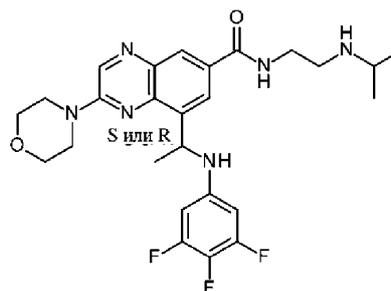
Соединение 281 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и N,N-диметилендиамин в качестве исходных материалов (570 мг, 100%, М.Р.=80°C, К).

Соединение 281 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 253 мг одного соединения, которое кристаллизовали из пентана с получением 136 мг (23%) соединения 281a (М.Р.: 102°C, К), и 234 мг другого соединения, которое кристаллизовали из пентана с получением 164 мг (28%) соединения 281b (М. Р.: 80°C, смола, К).

Получение соединений 283a и 283b



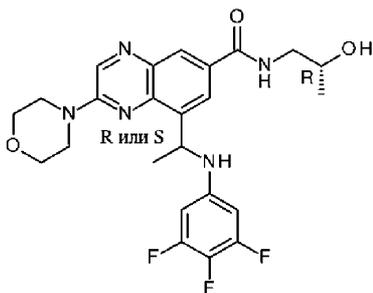
Соединение 283a



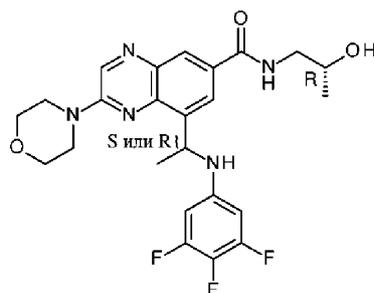
Соединение 283b

Соединения 283a и 283b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 170 и N-изопропилэтилендиамин в качестве исходных материалов с получением 290 мг (97%) рацемического промежуточного соединения, которое очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 102 мг одного соединения, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 63 мг (21%) соединения 283a (М.Р.: 173°C, DSC), и 105 мг другого соединения, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 60 мг (20%) соединения 283b (М.Р.: 170°C, DSC).

Получение соединений 284a и 284b



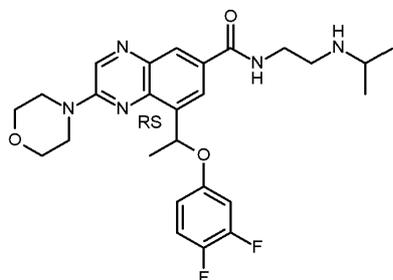
Соединение 284a



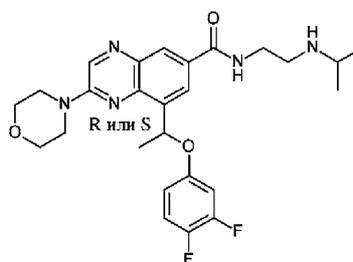
Соединение 284b

Соединения 284a и 284b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 170 и (2R)-(-)-1-аминопропан-2-ола в качестве исходных материалов с получением 745 мг (84%) рацемического соединения, которое очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 83% CO<sub>2</sub>, 17% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 323 мг одного соединения, которое кристаллизовали из пентана с получением 190 мг (21%) соединения 284a (М.Р.: 113°C, К), и 368 мг другого соединения, которое кристаллизовали из пентана с получением 240 мг (27%) соединения 284b (М.Р.: 112°C, К).

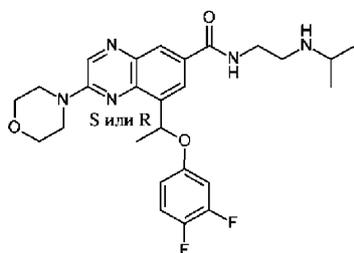
Получение соединений 286, 286a и 286b



Соединение 286



Соединение 286a

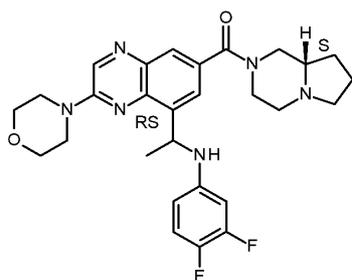


Соединение 286b

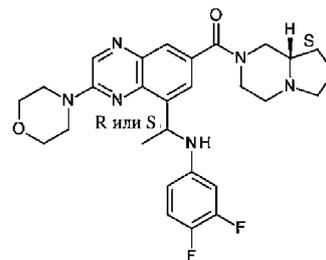
Соединение 286 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 285 и N-изопропилэтилендиамин в качестве исходных материалов (645 мг, 67%, М.Р.: 85°C, смола, К).

Соединение 286 (598 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 65% CO<sub>2</sub>, 35% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 262 мг одного соединения, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 187 мг (19%) соединения 286a (М.Р.: 85°C, смола, К), и 231 мг другого соединения, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 220 мг (23%) соединения 286b (М.Р.: 85°C, смола, К).

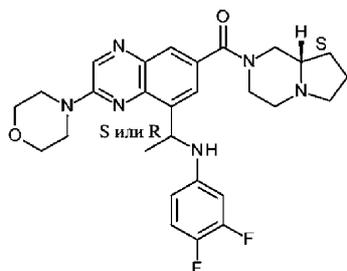
Получение соединений 287, 287a и 287b



Соединение 287



Соединение 287a

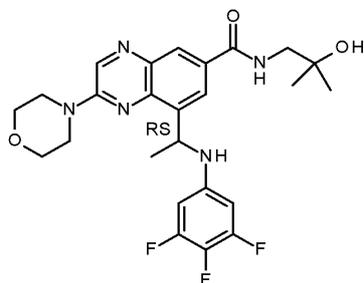


Соединение 287b

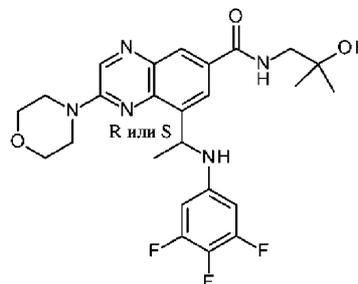
Соединение 287 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и (6S)-1,4-дизабидило[4.3.0]нонана в качестве исходных материалов (1,03 г, 82%, М.Р.: 80°C, смола, К).

Соединение 287 (980 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 274 мг (22%) одного соединения, которое кристаллизовали из DIPE с получением 255 мг (20%) соединения 287a (М.Р.: 90°C, К), и 185 мг другого соединения, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 130 мг (10%) соединения 287b (М.Р.: 95°C, смола, К).

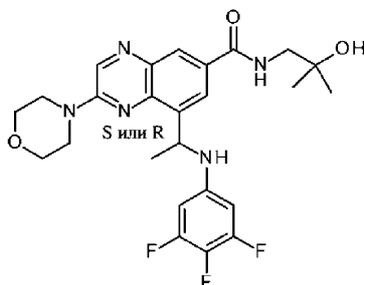
Получение соединений 292, 292a и 292b



Соединение 292



Соединение 292a

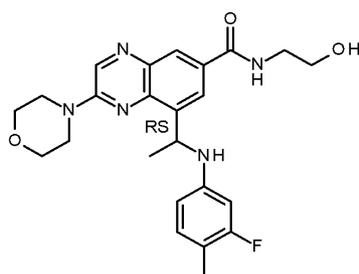


Соединение 292b

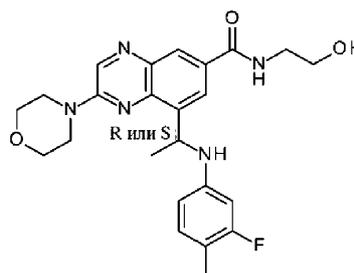
Соединение 292 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 170 и 1-амино-2-метилпропан-2-ола в качестве исходных материалов (650 мг, 93%, М.Р.: 80°C, смола, К).

Соединение 292 (650 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 310 мг одного соединения, которое кристаллизовали из пентана и Et<sub>2</sub>O с получением 186 мг (27%) соединения 292a (М.Р.: 110°C, смола, К) и 305 мг другого соединения, которое

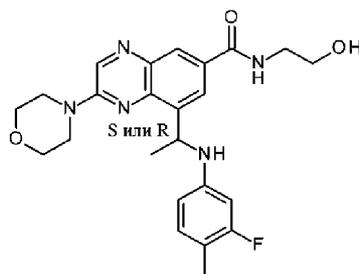
кристаллизовали из пентана и Et<sub>2</sub>O с получением 190 мг (27%) соединения 292b (М.Р.: 110°C, смола, К).  
Получение соединений 295, 295a и 295b



Соединение 295



Соединение 295a

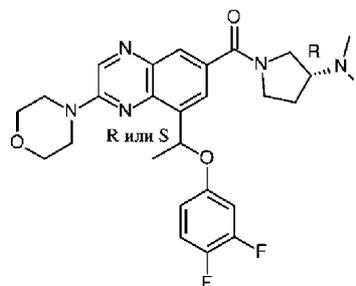


Соединение 295b

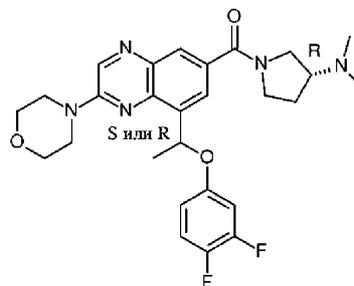
Соединение 295 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 294 и этаноламина в качестве исходных материалов (700 мг, 79%, М.Р.: 80°C, смола, (К)).

Соединение 295 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK IC-H, 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 276 мг одного соединения, которое кристаллизовали из пентана с получением 244 мг (28%) соединения 295a (М.Р.: 120°C, смола, К), и 291 мг другого соединения, которое кристаллизовали из пентана с получением 225 мг (25%) соединения 295b (М.Р.: 120°C, смола, К).

Получение соединений 298a и 298b



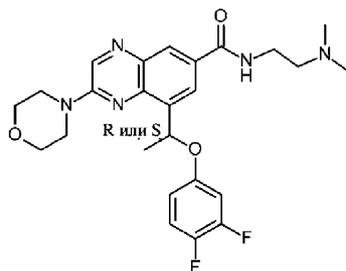
Соединение 298a



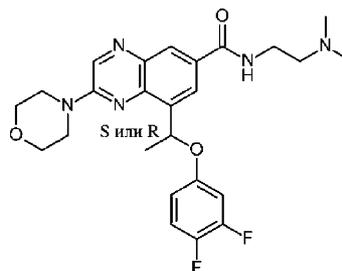
Соединение 298b

Соединения 298a и 298b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 285 и (R)-(+)-3-(диметиламино)пирролидина в качестве исходных материалов. Разделение энантиомеров из 360 мг рацемического соединения выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением одного соединения, которое кристаллизовали из пентана и Et<sub>2</sub>O с получением 74 мг (20%) соединения 298a (М.Р.: 100°C, смола, К), и другого соединения, которое кристаллизовали из пентана и Et<sub>2</sub>O с получением 45 мг (12%) соединения 298b (М.Р.: 100°C, смола, К).

Получение соединений 299a и 299b



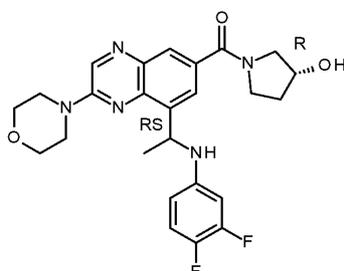
Соединение 299a



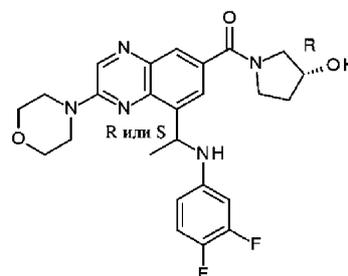
Соединение 299b

Соединения 299a и 299b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 285 и N,N-диметилэтилендиамина в качестве исходных материалов. Разделение энантиомеров из 440 мг рацемического соединения выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 78% CO<sub>2</sub>, 22% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением одного соединения, которое кристаллизовали из DCM и Et<sub>2</sub>O с получением 98 мг (17%) соединения 299a (M.P.: 100°C, смола, К), и другого соединения, которое кристаллизовали из DCM и Et<sub>2</sub>O с получением 86 мг (15%) соединения 299b (M.P.: 100°C, смола, К).

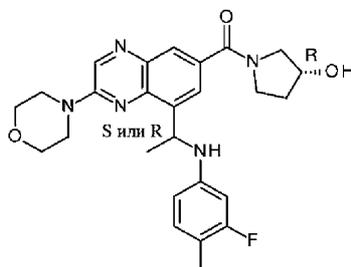
Получение соединений 300, 300a и 300b



Соединение 300



Соединение 300a

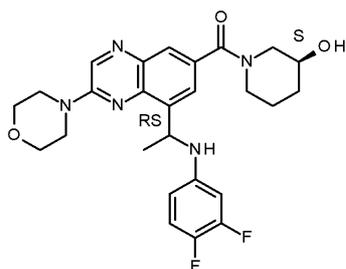


Соединение 300b

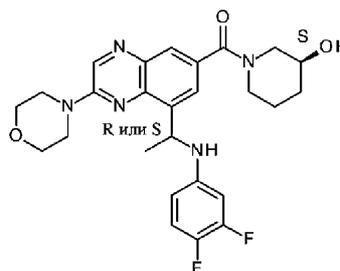
Соединение 300 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и (R)-(-)-3-пирролидинола в качестве исходных материалов (723 мг, 88%).

Соединение 300 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK DIACEL AD, 250×30 мм; подвижная фаза: CO<sub>2</sub>, iPrOH (0,4% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением одного соединения, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 152 мг (19%) соединения 300a (M.P.: 140°C, К), и другого соединения, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 130 мг (16%) соединения 300b (M.P.: 135°C, К).

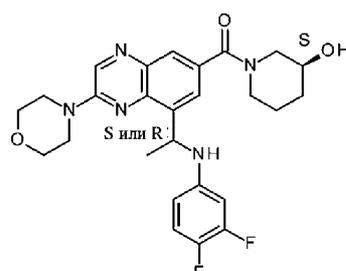
Получение соединений 302, 302a и 302b



Соединение 302



Соединение 302a

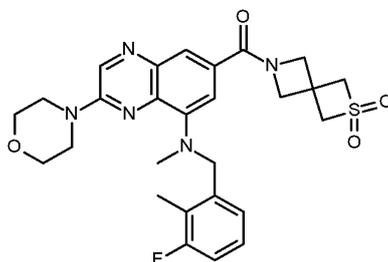


Соединение 302b

Соединение 302 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и (S)-3-гидроксипиперидина гидрохлорида в качестве исходных материалов (637 мг, 100%, М.Р.: 80°C, К).

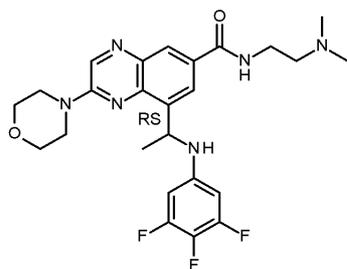
Соединение 302 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AS-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 65% CO<sub>2</sub>, 35% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 376 мг одного соединения, которое кристаллизовали из пентана с получением 90 мг (15%) соединения 302a (М.Р.: 135°C, К), и 245 мг другого соединения, которое кристаллизовали из пентана с получением 245 мг (41%) соединения 302b (М. Р.: 135°C, К).

Получение соединения 308

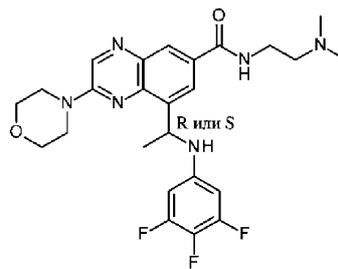


Соединение 308 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 307 и 2-тиа-6-азаспиро[3,3]гептан-2,2-диоксида в качестве исходных материалов (156 мг, 59%, М.Р.: 195°C, DSC).

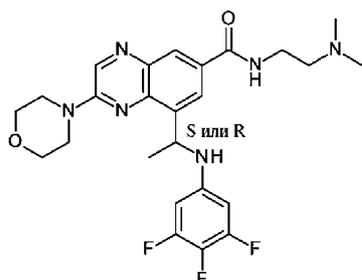
Получение соединений 309, 309a и 309b



Соединение 309



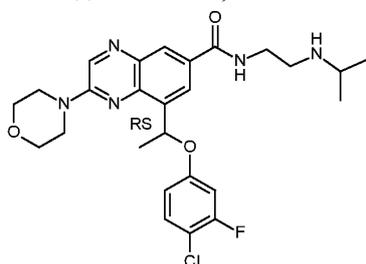
Соединение 309a



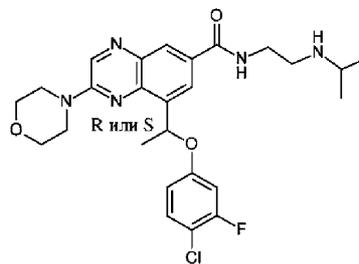
Соединение 309b

Соединение 309 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 170 и N,N-диметилендиамин в качестве исходных материалов (610 мг, 100%). Соединение 309 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 208 мг одного соединения, которое кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением 192 мг (33%) соединения 309a, и 192 мг другого соединения, которое кристаллизовали из пентана с получением 192 мг (33%) соединения 309b.

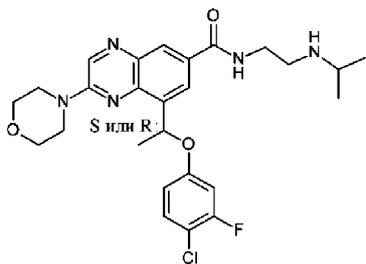
Получение соединений 312, 312a и 312b



Соединение 312



Соединение 312a



Соединение 312b

В раствор соединения 311 (150 мг; 0,347 ммоль), N-диизопропилэтилендиамин (52,6 мкл; 0,417 ммоль) и DIPEA (120 мкл; 0,695 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли COMU (223 мг; 0,521 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем объединяли с другой реакцией, которую проводили с 50 мг соединения 311. Добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (3×), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали *in vacuo*.

Неочищенное вещество (438 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 0,5% водн. NH<sub>3</sub>, 94% DCM, 6% MeOH) с получением 149 мг соединения 312 в виде желтого масла.

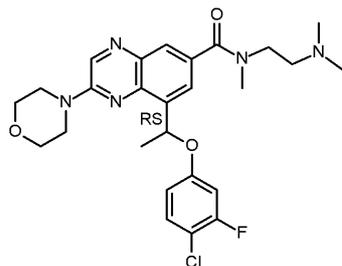
Соединение 312 очищали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5

мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO<sub>2</sub>, 35% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>) с получением 55 мг неочищенного соединения 312a в виде желтого масла и 58 мг неочищенного соединения 312b в виде желтого масла.

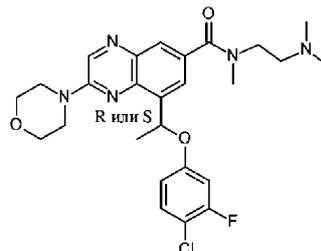
Неочищенное соединение 312a очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 4 г, Grace, градиент подвижной фазы: от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH/водн. NH<sub>3</sub> (95:5)) с получением 49 мг желтого масла, которое солюбилизировали в ACN (1 мл), разбавляли водой (9 мл) и сублимировали с получением 46 мг соединения 312a в виде бледно-желтого рассыпчатого твердого вещества.

Неочищенное соединение 312b очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 4 г, Grace, градиент подвижной фазы: от 100% DCM до 95% DCM, 5% MeOH/водн. NH<sub>3</sub> (95:5)) с получением 47 мг желтого масла, которое солюбилизировали в ACN (1 мл), разбавляли водой (9 мл) и сублимировали с получением 45 мг соединения 312b в виде бледно-желтого рассыпчатого твердого вещества.

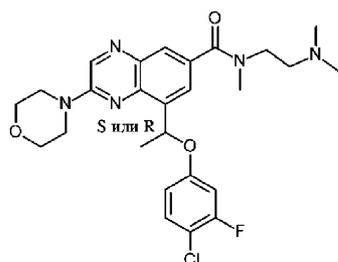
Получение соединений 313, 313a и 313b



Соединение 313



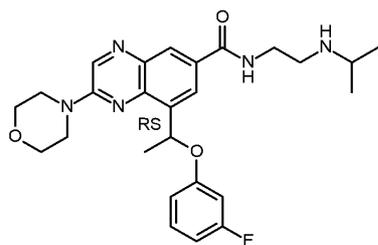
Соединение 313a



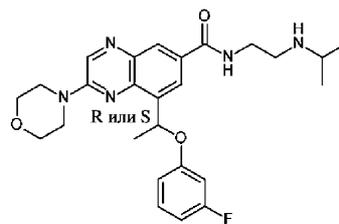
Соединение 313b

Соединение 313 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 312, с применением соединения 311 и N,N,N'-триметилэтилендиамин в качестве исходных материалов (197 мг). Соединение 313 очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и каждый энантиомер снова очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукты, смешивали и растворитель выпаривали с получением одного соединения (44 мг), которое сублимировали из пентана и H<sub>2</sub>O с получением 42 мг (23%) соединения 313a, и другого соединения (43 мг), которое сублимировали из пентана и H<sub>2</sub>O с получением 42 мг (23%) соединения 313b.

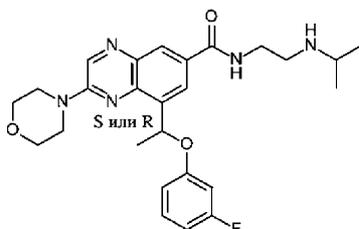
Получение соединений 314, 314a и 314b



Соединение 314



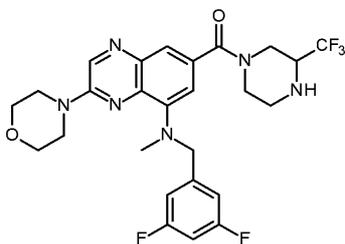
Соединение 314а



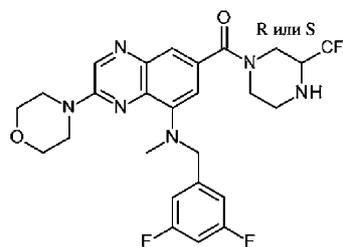
Соединение 314b

Соединение 314 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 257а и N-изопропилэтилendiамина в качестве исходных материалов с получением 250 мг (57%) соединения 314, которое очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK DIACEL AD, 250×20 мм; подвижная фаза: CO<sub>2</sub>, EtOH-iPrOH 50/50 (0,4% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 113 мг одного соединения, которое сублимировали с пентаном и H<sub>2</sub>O с получением 86 мг (20%) соединения 314а (М.Р.: 80°C, смола, К) и 99 мг другого соединения, которое сублимировали с пентаном и H<sub>2</sub>O с получением 79 мг (18%) соединения 314b (М.Р.: 80°C, смола, К).

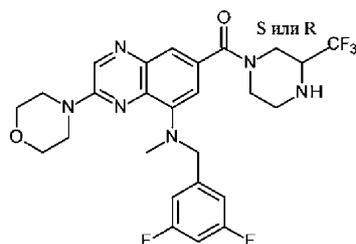
Получение соединений 319, 319а и 319b



Соединение 319



Соединение 319а

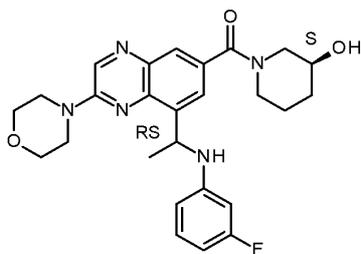


Соединение 319b

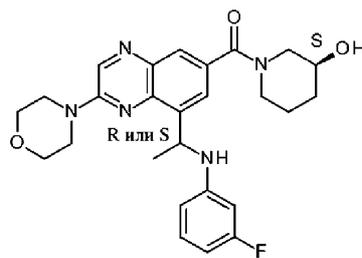
Соединение 319 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 291 и (±)-2-(трифторметил)пиперазина в качестве исходных материалов (517 мг; 97%).

Соединение 319 отделяли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AS-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением одного соединения (186 мг) которое сублимировали с пентаном и H<sub>2</sub>O с получением 182 мг (34%) соединения 319а, и второго соединения (184 мг), которое сублимировали с пентаном и H<sub>2</sub>O с получением 166 мг (31%) соединения 319b.

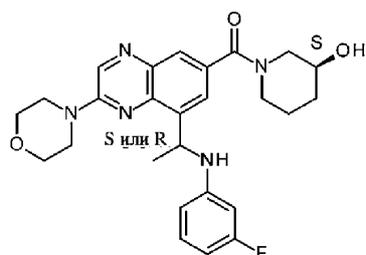
Получение соединений 320, 320а и 320b



Соединение 320



Соединение 320a

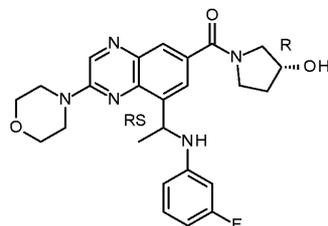


Соединение 320b

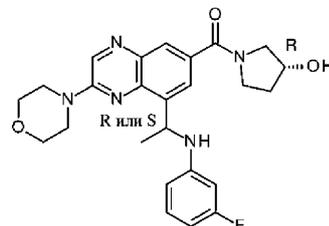
Соединение 320 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 263 и (S)-3-гидроксипиперидина гидрохлорида в качестве исходных материалов (800 мг; 94%).

Разделение энантиомеров из 800 мг соединения 320 выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 82% CO<sub>2</sub>, 18% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением одного соединения (354 мг), которое кристаллизовали из DCM и пентана с получением 248 мг (29%) соединения 320a (М.Р.: 110°C, К), и второго соединения (407 мг), которое кристаллизовали из DCM и пентана с получением 300 мг (35%) соединения 320b (М.Р.: 136°C, К).

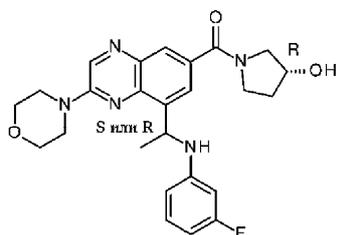
Получение соединений 321, 321a и 321b



Соединение 321



Соединение 321a

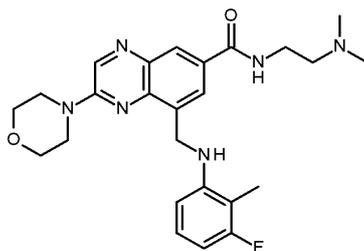


Соединение 321b

Соединение 321 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 263 и (R)-(+)-3-гидроксипирролидина в качестве исходных материалов (700; 85%).

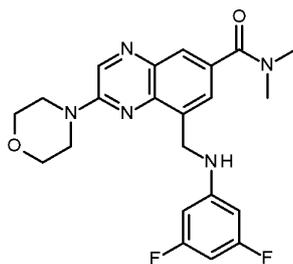
Разделение энантиомеров из 700 мг соединения 321 выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×30 мм; подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением одного соединения (337 мг), которое кристаллизовали из DCM и пентана с получением 262 мг (32%) соединения 321a (М.Р.: 118°C, К), и второго соединения (367 мг), которое кристаллизовали из DCM и пентана с получением 265 мг (32%) соединения 321b (М.Р.: 128°C, К).

Получение соединения 328



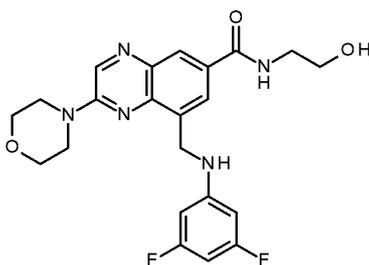
В раствор соединения 327 (200 мг; 0,505 ммоль), N,N-диметилендиамина (83 мкл; 0,76 ммоль) и диизопропилэтиламина (174 мкл; 1,01 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли COMU (324 мг; 0,757 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (3×), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали *in vacuo*. Остаток (коричневое масло) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г, градиент подвижной фазы: от 100% DCM до 90% DCM, 10% MeOH/водн. NH<sub>3</sub> (95:5)) с получением 252 мг желтого масла. Эту фракцию дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 10 г, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: от 70% гептана, 30% (EtOAc/(MeOH/водн. NH<sub>3</sub> (95:5)) (80:20)) до 30% гептана, 70% (EtOAc/(MeOH/водн. NH<sub>3</sub> (95:5)) (80:20)) с получением 206 мг желтой пленки, которую снова дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 10 г, сухая загрузка, подвижная фаза: 80% гептана, 20% (EtOAc/(MeOH/водн. NH<sub>3</sub> (95:5)) (80:20)) с получением 138 мг желтой пленки. Данную фракцию растирали в Et<sub>2</sub>O. Растворитель выпаривали *in vacuo* и осадок высушивали в высоком вакууме (50°C, 18 ч) с получением 136 мг (58%) соединения 328 в виде желтого твердого вещества (M.P.: 98°C, DSC).

Получение соединения 332



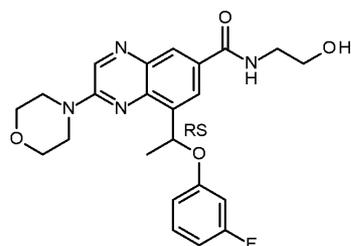
Соединение 332 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 312, с применением соединения 331 и диметиламина (2M раствор в THF) в качестве исходных материалов (96 мг, 50%, M. P.: 169°C, DSC).

Получение соединения 333

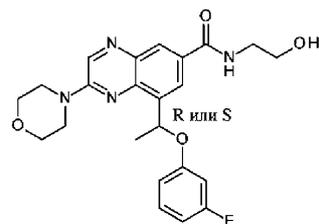


Соединение 333 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 312, с применением соединения 331 и этаноламина в качестве исходных материалов (80 мг, 68%, M.P.: 265°C, DSC).

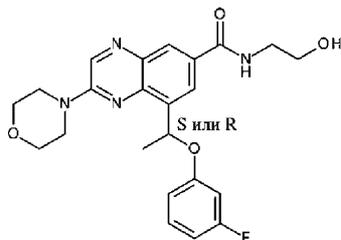
Получение соединений 334, 334a и 334b



Соединение 334



Соединение 334a

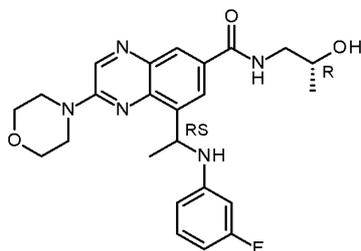


Соединение 334b

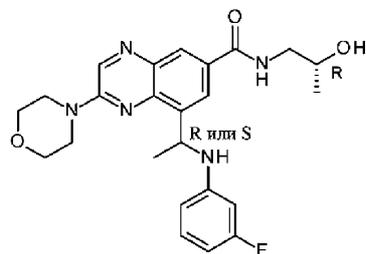
Соединение 334 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 257a и 2-аминоэтанола в качестве исходного материала. Остаток (280 мг) очищали с помощью хроматографии на диоксиде кремния (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 95% DCM, 5% MeOH до 93% DCM, 7% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 150 мг (54%) соединения 334.

Разделение энантимеров из 150 мг соединения 334 выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% iPrOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые кристаллизовали из Et<sub>2</sub>O с получением, соответственно, 70 мг (16%) соединения 334a (M.P.: 136°C, DSC) и 71 мг (11%) соединения 334b (M.P.: 134°C, DSC).

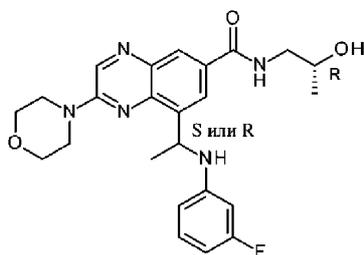
Получение соединений 338, 338a и 338b



Соединение 338



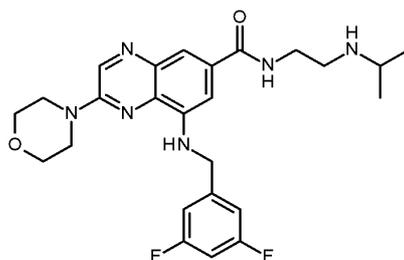
Соединение 338a



Соединение 338b

Соединение 338 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 263 и (2R)-(-)-1-аминопропан-2-ола в качестве исходного материала (кристаллизация из DIPE; 360 мг, 72%). Разделение энантимеров из 309 мг соединения 338 выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Каждую фракцию кристаллизовали из DIPE с получением 112 мг (22%) соединения 338a (M.P.: 90°C (DSC)) и 108 мг (21%) соединения 338b (M.P.: 91°C (DSC)).

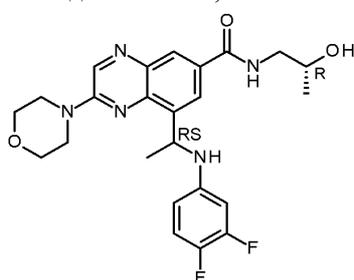
Получение соединения 342



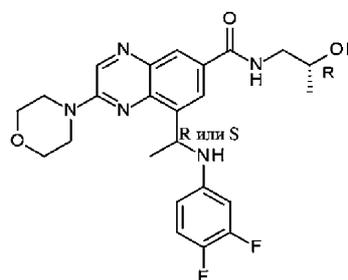
Раствор соединения 289 (100 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (142,45 мг, 0,375 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,104 мл, 0,749 ммоль) в Me-THF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Затем добавляли N-изопропилэтилендиамин (47,26 мкл, 0,375 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc.

Органический слой промывали солевым раствором (×2), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Полученный в результате остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г, подвижная фаза: 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH<sub>4</sub>OH) с получением 75 мг (62%) соединения 342.

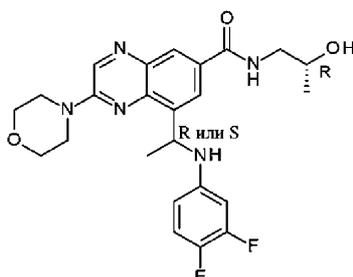
Получение соединений 346, 346a и 346b



Соединение 346



Соединение 346a

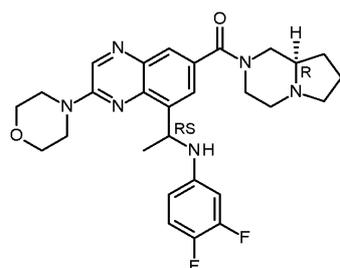


Соединение 346b

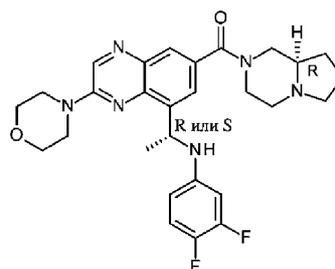
Соединение 346 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и (2R)-(-)-1-аминопропан-2-ола в качестве исходного материала (460 мг; 81%).

Разделение энантиомеров из 460 мг соединения 346 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK IC, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 83% CO<sub>2</sub>, 17% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния и кристаллизовали из пентана с получением 115 мг (20%) соединения 346a (М.П.: 107°C (К)) и 107 мг (19%) соединения 26 (М.П.: 106°C (К)).

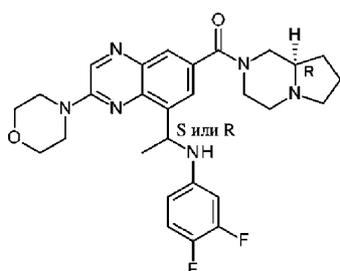
Получение соединений 347, 347a и 347b



Соединение 347



Соединение 347a

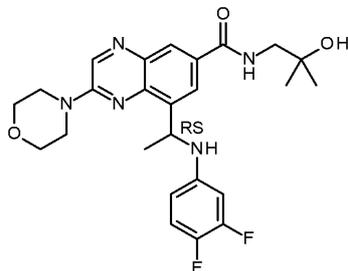


Соединение 347b

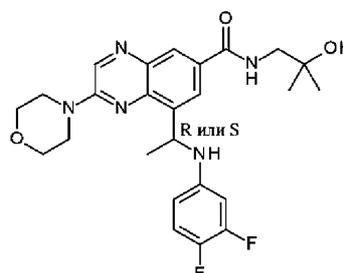
Соединение 347 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и (R)-1,4-диазабицикло[4.3.0]нона-9-на в качестве исходного материала (1 г; 79%; М.Р.: 170°C (DSC)).

Разделение энантиомеров из 950 мг соединения 347 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 50% CO<sub>2</sub>, 50% MeOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния и кристаллизовали из смеси пентан/DCM (19/1) с получением 400 мг (32%) соединения 347a (М.Р.: 125°C (К)) и 317 мг (30%) соединения 347b (М.Р.: 125°C (К)).

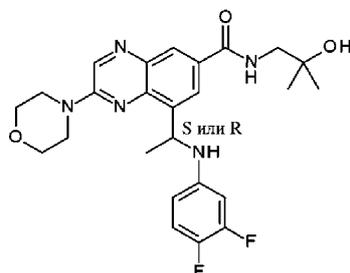
Получение соединений 348, 348a и 348b



Соединение 348



Соединение 348a

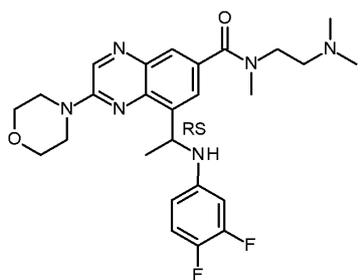


Соединение 348b

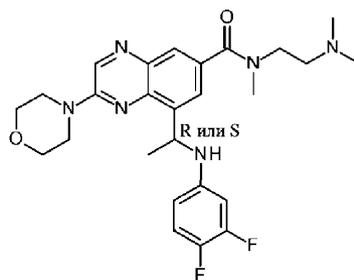
Соединение 348 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и 1-амино-2-метил-2-пропанола в качестве исходных материалов (540 мг; 92%).

Разделение энантиомеров из 540 мг соединения 348 выполняли с помощью SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 86% CO<sub>2</sub>, 14% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния и кристаллизовали из пентана с получением 157 мг (27) соединения 348a (М.Р.: 102°C (К)) и 173 мг (30%) соединения 348b (М.Р.: 102°C (К)).

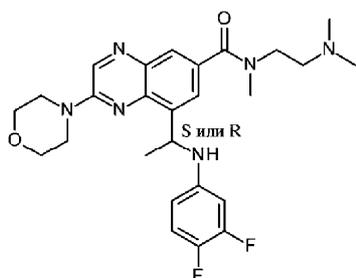
Получение соединений 349, 349a и 349b



Соединение 349



Соединение 349a

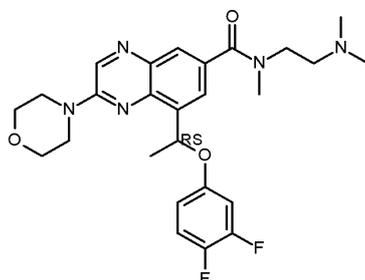


Соединение 349b

Соединение 349 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и N,N,N'-триметилендиамин в качестве исходных материалов (480 мг; 80%).

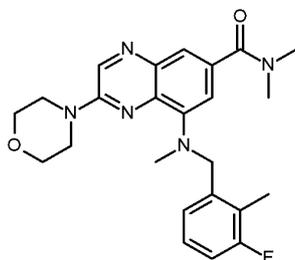
Разделение энантиомеров из 480 мг соединения 349 выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 83% CO<sub>2</sub>, 17% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния и кристаллизовали из пентана с получением 131 мг (22%) соединения 349a (М.Р.: 82°C (К)) и 131 мг (22%) соединения 349b (М.Р.: 82°C (К)).

Получение соединения 353



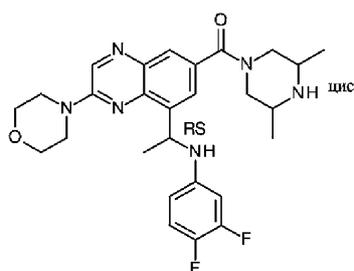
Соединение 353 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 285 и N,N,N'-триметилендиамин в качестве исходного материала (350 мг, 58%, 80°C, (К)).

Получение соединения 354

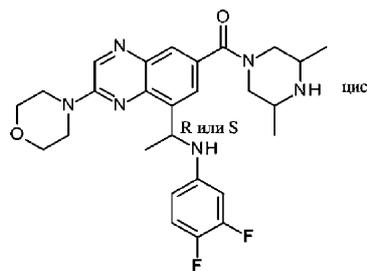


Соединение 354 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 307 в качестве исходного материала (72 мг, 41%).

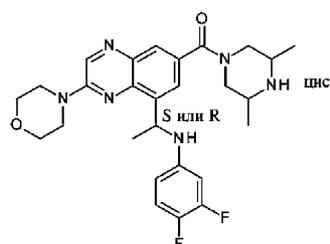
Получение соединений 357, 357a и 357b



Соединение 357



Соединение 357a

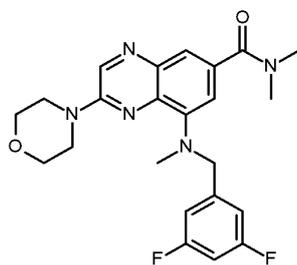


Соединение 357b

Соединение 357 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и *цис*-2,6-диметилпиперазина в качестве исходных материалов (570 мг; 92%).

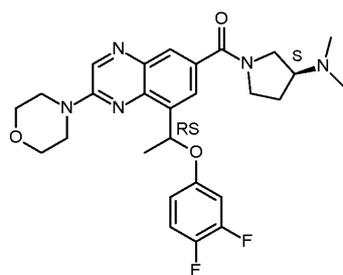
Разделение энантимеров из 570 мг соединения 357 выполняли путем SFC (Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 45% CO<sub>2</sub>, 55% EtOH (0,3% *i*PrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Каждую фракцию кристаллизовали из пентана с получением после фильтрования 191 мг (31%) соединения 43 (М.Р.: 116°C (К)) и 170 мг (38%) соединения 44b (М.Р.: 120°C (К)).

Получение соединения 358

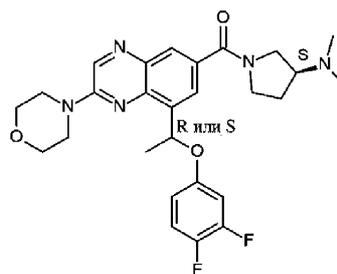


Соединение 358 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для получения соединения 5, с применением соединения 291 и диметиламина в качестве исходных материалов (126 мг, 60%).

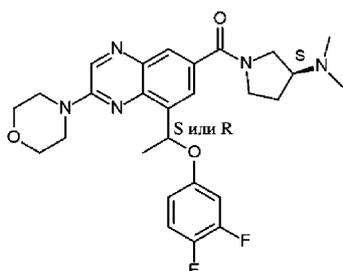
Получение соединений 363, 363a и 363b



Соединение 363



Соединение 363a

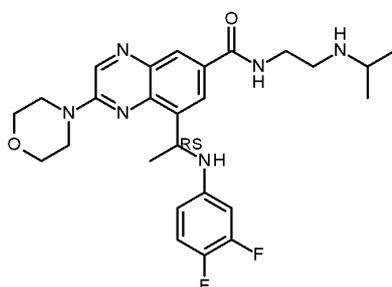


Соединение 363b

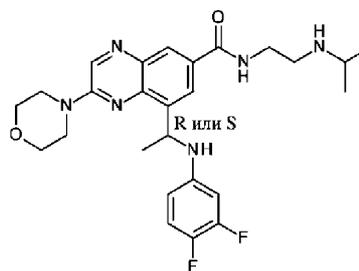
Соединение 363 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, исходя из соединения 285 и (S)-(+)-3-(диметиламино)пирролидина.

Разделение энантимеров выполняли с помощью SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO<sub>2</sub>, iPrOH+0,4 iPrNH<sub>2</sub>). Очищенные фракции смешивали и концентрировали с получением 20 мг (5%) соединения 363a (М.Р.: 80°C, смола, К) и 70 мг (19%) соединения 363b (М.Р.: 80°C, смола, К).

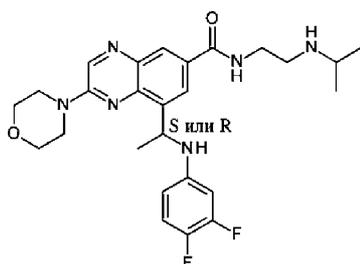
Получение соединений 364, 364a и 364b



Соединение 364



Соединение 364a

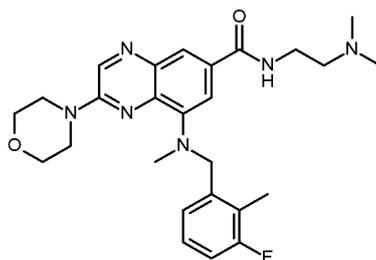


Соединение 364b

Соединение 364 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 234 и N-изопропилэтилендиамин в качестве исходных материалов (280 мг, 58%, М.Р.: 80°C, смола (К)).

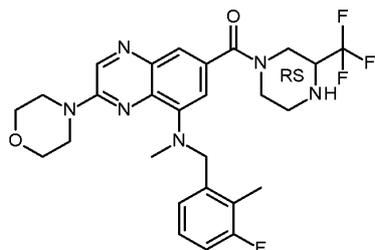
Разделение энантимеров выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Каждую фракцию кристаллизовали из смеси DCM/Et<sub>2</sub>O с получением после фильтрования 90 мг (18%) соединения 364a (М.Р.: 80°C, смола, (К)) и 89 мг (18%) соединения 364b (М.Р.: 80°C, смола (К)).

Получение соединения 366

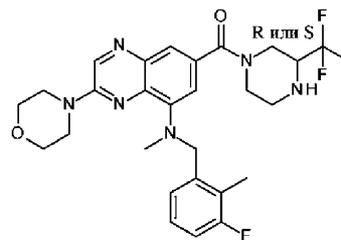


Соединение 366 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 307 в качестве исходного материала (154 мг, 66%).

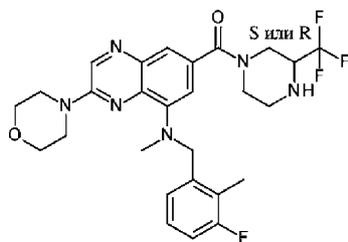
Получение соединений 367, 367a и 367b



Соединение 367



Соединение 367a

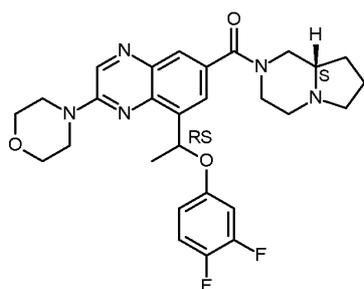


Соединение 367b

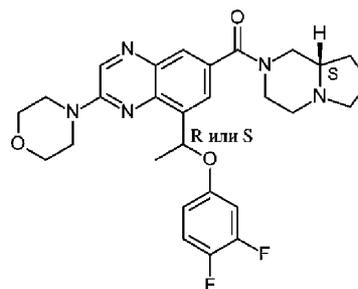
Соединение 367 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 307 и (+/-)-2-(трифторметил)пиперазина в качестве исходного материала (453 мг, 85%).

Разделение энантимеров из 453 мг соединения 367 выполняли с помощью хиральной SFC (CHI-RALPAK AD-H, 5 мкм; 250×30 мм; подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и каждую фракцию кристаллизовали из смеси пентан/Et<sub>2</sub>O с получением после фильтрации 119 мг (22%) соединения 367a и 127 мг (24%) соединения 367b.

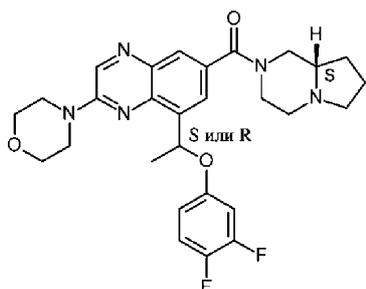
Получение соединений 369, 369a и 369b



Соединение 369



Соединение 369а

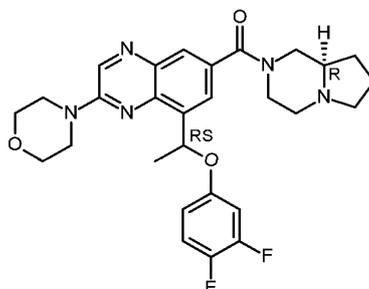


Соединение 369b

Соединение 369 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 285 и (6S)-1,4-дизабцикло[4.3.0]нонана в качестве исходных материалов (800 мг; 96%).

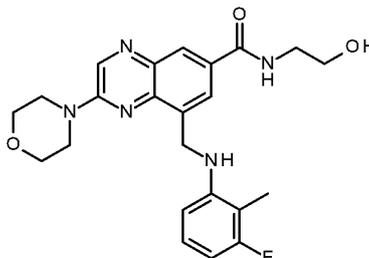
Разделение энантиомеров выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO<sub>2</sub>, EtOH+0,4% iPrNH<sub>2</sub>). Очищенные фракции смешивали и концентрировали с получением фракции А (470 мг) и фракции В (450 мг). Фракцию А поглощали смесью Et<sub>2</sub>O/пентан. Осадок фильтровали с получением 180 мг (22%) соединения 369а (22%). Фракцию В поглощали смесью DCM/пентан. Осадок фильтровали с получением 140 мг (17%) соединения 369b (М.Р.: 147°C, (DSC, К)).

Получение соединения 375



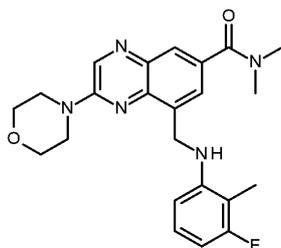
Соединение 375 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 285 и (R)-1,4-дизабцикло[4.3.0]нонана в качестве исходных материалов (250 мг, 20%, М.Р.: 80°C, смола (К)).

Получение соединения 381



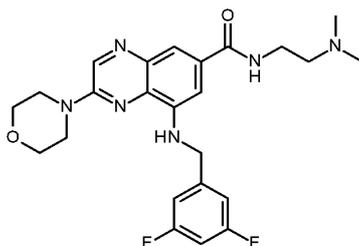
Соединение 381 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 312, с применением соединения 327 и 2-аминоэтанола в качестве исходных материалов (162 мг, 73%).

Получение соединения 382



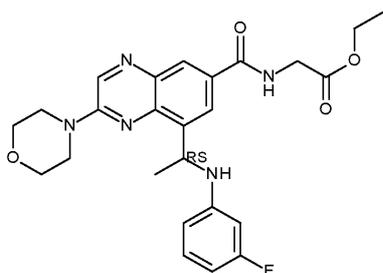
Соединение 382 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 312, с применением соединения 327 и диметиламина (2М раствор в THF) в качестве исходных материалов (136 мг, 64%, М.Р.: 150°C (DSC)).

Получение соединения 384

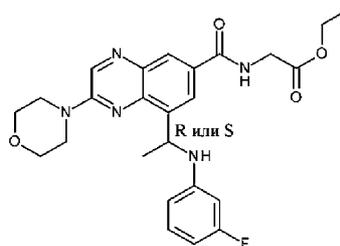


Соединение 384 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 289 и N,N-диметилендиамин в качестве исходных материалов (66 мг, 19%).

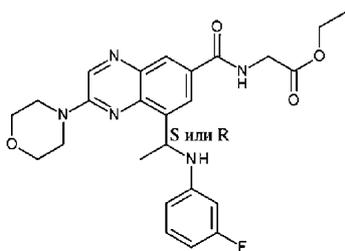
Получение соединений 392, 392a и 392b



Соединение 392



Соединение 392a

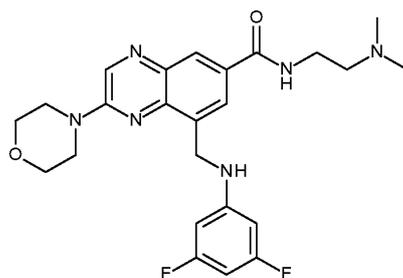


Соединение 392b

Соединение 392 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 263 и гидрохлорида сложного этилового эфира глицина в качестве исходных материалов (727 мг, 66%).

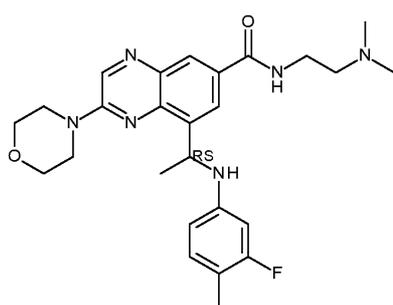
Разделение энантиомеров выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Фракции, содержащие продукты, концентрировали с получением, после сублимирования в смеси ACN/вода (20/80), 220 мг (20%) соединения 392a (М.Р.: 80°C, смола, по Кофлеру) и 215 мг (20%) соединения 392b.

Получение соединения 394

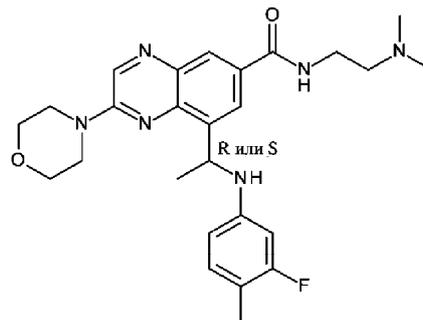


Соединение 394 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 312, с применением соединения 331 и N,N-диметилендиамин в качестве исходных материалов (86 мг, М.Р.: 161°C (DSC)).

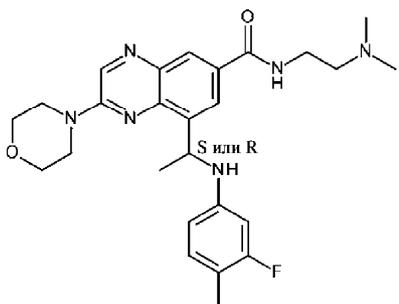
Получение соединений 407, 407а, 407б



Соединение 407



Соединение 407а

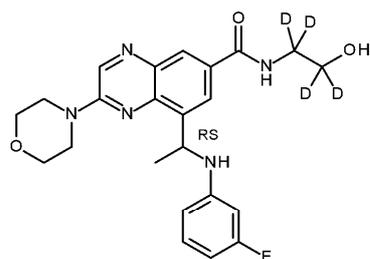


Соединение 407б

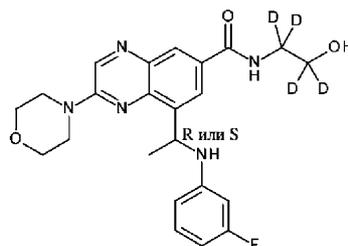
Соединение 407 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 294 и N,N-диметилендиамин в качестве исходных материалов (588 мг, 85%).

Разделение энантиомеров выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Фракции, содержащие продукты, концентрировали с получением, после сублимирования в смеси ACN/вода (20/80), 232 мг (34%) соединения 407а (М.Р.: 115°C, по Кофлеру) и 170 мг (25%) соединения 407б (М.Р.: 105°C, по Кофлеру).

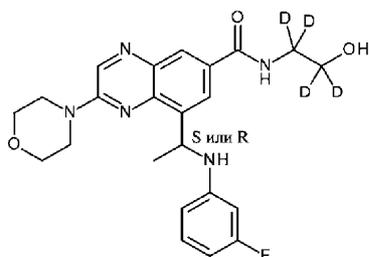
Получение соединений 408, 408а и 408б



Соединение 408



Соединение 408a



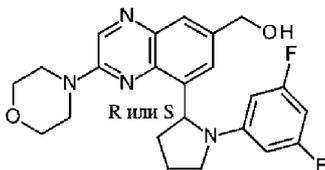
Соединение 408b

Соединение 408 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 5, с применением соединения 263 и этанол-1,1,2,2-d<sub>4</sub>-амина в качестве исходных материалов (400 мг, 71%).

Разделение энантиомеров выполняли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK IC 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO<sub>2</sub>, 45% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Фракции, содержащие продукты, концентрировали с получением после кристаллизации из EtOH 161 мг (28%) соединения 408a (M.P.: 127°C, DSC) и 131 мг (22%) соединения 408b (M.P.: 123°C, DSC).

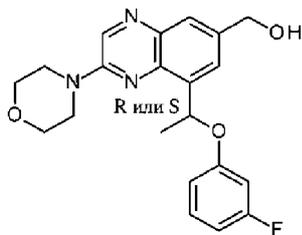
Превращение C2.

Получение соединения 10

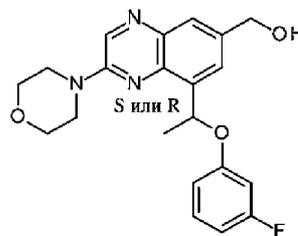


Добавляли по каплям диизобутилалюминия гидрид (20% раствор в толуоле) (15,8 мл; 3,79 ммоль) в раствор соединения 249 (860 мг; 1,89 ммоль) в THF (50 мл) при -70°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч 30 мин. Раствор выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Затем органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (820 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 40 г; подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 594 мг, которые перекристаллизовывали с диэтиловым эфиром. Осадок фильтровали и высушивали с получением 425 мг (52%) соединения 10. M.P.: 189°C (DSC).

Получение соединений 88 и 89



Соединение 88

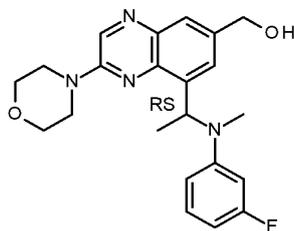


Соединение 89

Соединения 88 и 89 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 10, с применением соединения 257a в качестве исходного материала. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 30 г; градиент: от 65% гептана, 31,5% EtOAc, 3,5% MeOH до 30% гептана, 63% EtOAc, 7% MeOH) полученный в результате остаток (409 мг, бледно-желтая пена) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм,

250×20 мм; подвижная фаза: 75% CO<sub>2</sub>, 25% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые по отдельности выпаривали совместно с DCM (×2) и высушивали при пониженном давлении (16 ч, 50°C) с получением, соответственно, 144 мг (28%, бледно-желтая пена) соединения 88 и 160 мг (30%, бледно-желтая пена) соединения 89.

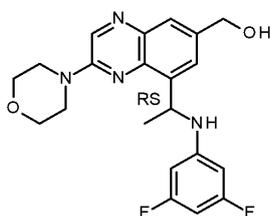
Получение соединения 111



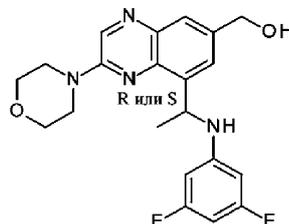
Соединение 111

Добавляли по каплям диизобутилалюминия гидрид (20% раствор в толуоле) (1,96 мл; 0,47 ммоль) в раствор соединения 97 (100 мг; 0,24 ммоль) в THF (7 мл) при -70°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Раствор выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и смесь фильтровали через слой celite®. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Затем органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (100 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 10 г; подвижная фаза: 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (59 мг; неочищенное соединение 111) поглощали с помощью DCM. Кислород барботировали в раствор в течение 30 мин и раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем раствор выпаривали до сухого состояния. Остаток (54 мг) очищали с помощью обращенной фазы (X-Bridge-C18, 5 мкм; 30× 150 мм; градиент: от 65% (0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 35% ACN до 25% (0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 75% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 30 мг (32%) соединения 111. М.П.: 80°C (К).

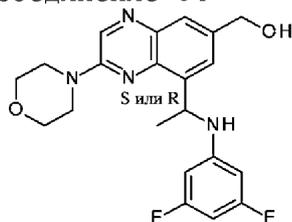
Получение соединения 84, 154a и 154b



Соединение 84



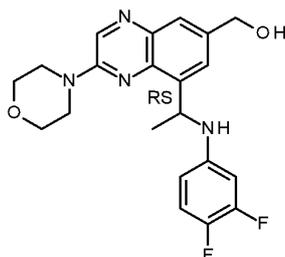
Соединение 154a



Соединение 154b

Соединения 84, 154a и 154b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 111, с применением соединения 80 в качестве исходного материала. Соединение 84 (2,6 г) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H; 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 65% CO<sub>2</sub>, 35% EtOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые по отдельности поглощали диэтиловым эфиром и гептаном, фильтровали и высушивали в вакууме с получением, соответственно, 220 мг (5%) соединения 154a и 210 мг (5%) соединения 154b. М.П.: 90°C (К).

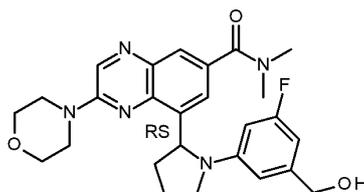
Получение соединения 303



Соединение 303 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 10, с применением соединения 233 в качестве исходного материала (100 мг, 33%, М.Р.: 138°C, DSC).

Превращение С3.

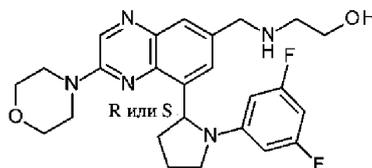
Получение соединения 45



Добавляли  $\text{NaBH}_4$  (7 мг; 0,19 ммоль) в раствор соединения 44 (90 мг; 0,19 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (2 мл) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 4 ч. Смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$ , фильтровали через слой celite® и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (110 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 30 г; подвижная фаза: 97%  $\text{DCM}$ , 3%  $\text{MeOH}$ , 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (65 мг) сублимировали с водой/ $\text{ACN}$  80/20 с получением 62 мг (69%, желтое твердое вещество) соединения 45. М.Р.: 80°C (смола, К).

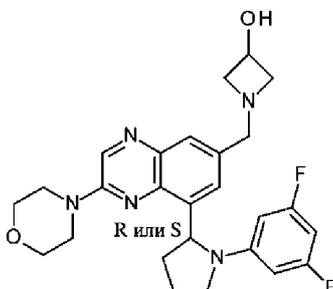
Превращение С4.

Получение соединения 14



Добавляли 2-аминоэтанол (0,21 мл; 3,53 ммоль) в раствор соединения 250 (150 мг; 0,35 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (7 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем порциями добавляли натрия борогидрид (20 мг; 0,53 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч 30 мин. Добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали солевым раствором (2×), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (200 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; подвижная фаза: 90%  $\text{DCM}$ , 10%  $\text{MeOH}$ , 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 145 мг (88%) соединения 14. М.Р.: 140°C (К).

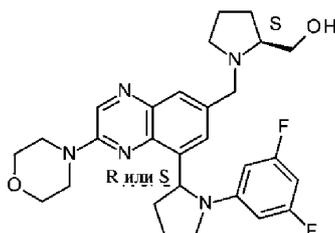
Получение соединения 76



Соединение 250 (100 мг; 0,24 ммоль) добавляли в раствор 3-гидроксиазетидина гидрохлорида (258 мг; 2,36 ммоль) и натрия ацетата (193 мг; 2,36 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем порциями добавляли натрия борогидрид (18 мг; 0,47 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч 30 мин. Добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали солевым раствором (2×), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (210 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (зерна неправильной формы, 15-40 мкм; 24 г; подвижная фаза: 90%  $\text{DCM}$ , 10%  $\text{MeOH}$ ,

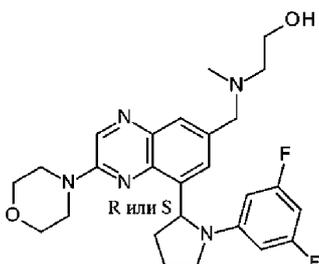
0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 115 мг (100%) соединения 76. М.Р.: 90°C (DSC).

Получение соединения 77



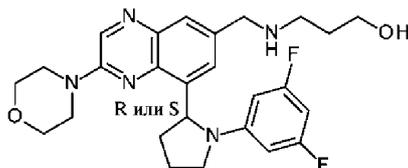
Соединение 77 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 76, с применением соединения 250 и L-пролинола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 48 мг, 80%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 101



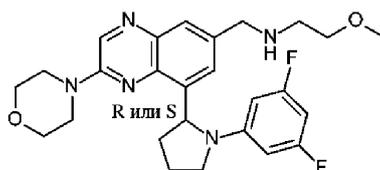
Соединение 101 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 76, с применением соединения 250 и 2-(метиламино)этанола в качестве исходных материалов (72 мг, 63%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 102



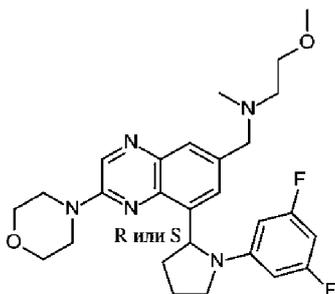
Соединение 102 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 14, с применением соединения 250 и 3-амино-1-пропанола в качестве исходных материалов (55 мг, 48%). М.Р.: 80°C (смола, К).

Получение соединения 103



Соединение 103 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 14, с применением соединения 250 и 2-метоксиэтиламина в качестве исходных материалов (83 мг, 73%). М.Р.: 80°C (смола, К).

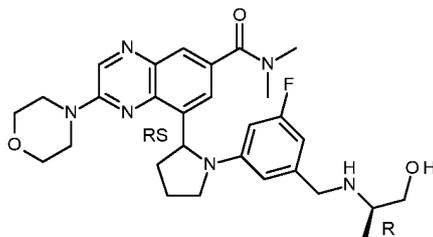
Получение соединения 112



Соединение 112 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 76, с применением соединения 250 и N-(2-(метоксиэтил)метиламина в качестве исходных материалов (76 мг, 22%). М.Р.: 80°C (смола, К).

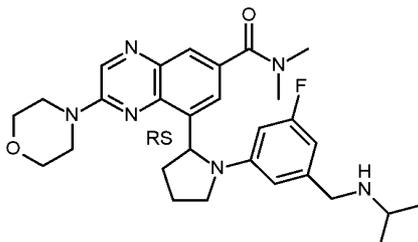
Превращение C5.

## Получение соединения 48



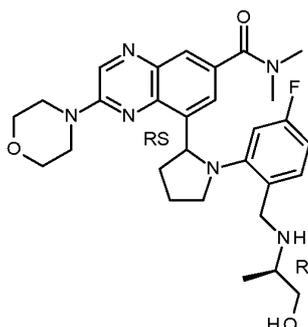
Соединение 48 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 14, с применением соединения 44 и D-аланинола в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 27 мг, 48%). М.П.: 80°C (смола, К).

## Получение соединения 49



Соединение 49 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 14, с применением соединения 44 и изопропиламина в качестве исходных материалов (в сублимированном состоянии: 14 мг, 21%). М.П.: 80°C (смола, К).

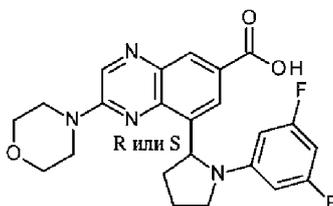
## Получение соединения 67



Соединение 67 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 14, с применением соединения 44 и D-аланинола в качестве исходного материала (в сублимированном состоянии: 25 мг, 20%). М.П.: 80°C (смола, К).

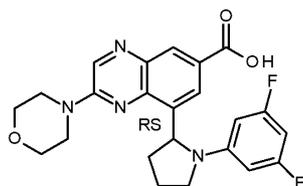
## Превращение С6.

## Получение соединения 251



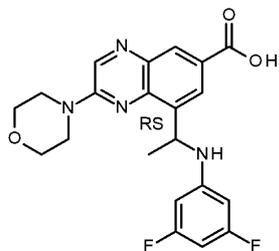
Раствор лития гидроксида моногидрата (370 мг; 8,8 ммоль) в воде (3 мл) добавляли в смесь соединения 249 (400 мг; 0,88 ммоль) в THF (12 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к.т. Добавляли ледяную воду и раствор медленно подкисляли 3н. водным раствором HCl. Осадок фильтровали, промывали с помощью Et<sub>2</sub>O и высушивали с получением 226 мг фракции 1. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток (88 мг) объединяли с фракцией 1 (226 мг) и полученный в результате остаток (314 мг) очищали с помощью обращенной фазы (X-Bridge-C18, 5 мкм; 30×150 мм; градиент: от 75% (0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 25% ACN до 35% (0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 65% ACN). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 196 мг (51%) соединения 251. М.П.: 299°C (DSC).

## Получение соединения 62

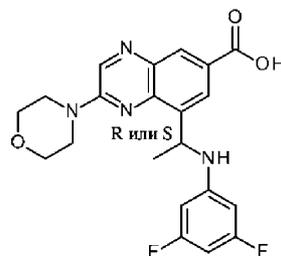


Соединение 62 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 254 в качестве исходного материала (1,05 г, 86%; после перекристаллизации из 150 мг: 58 мг, 5% соединения 62). М.Р.: >260°C (К).

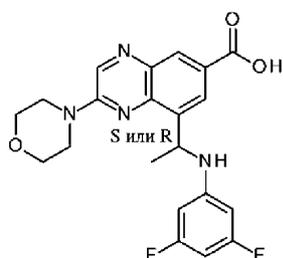
Получение соединений 83а, 83b и 83с



Соединение 83а



Соединение 83b

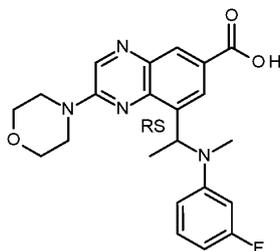


Соединение 83с

Соединения 83а, 83b и 83с получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 80 в качестве исходного материала. В первой реакции получали 56 мг (41%) соединения 83а.

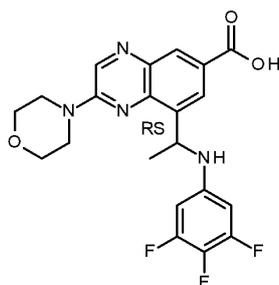
М.Р.: 240°C (DSC). Во второй реакции получали 1,3 г соединения 83а, которое далее очищали с помощью хиральной SFC (Chiralpak IA, 5 мкм; 250×20 мм; подвижная фаза: 60% CO<sub>2</sub>, 40% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением двух фракций, которые по отдельности поглощали с помощью H<sub>2</sub>O, подкисляли 3н. водным раствором HCl. Осадок фильтровали, промывали с помощью H<sub>2</sub>O и диэтилового эфира и высушивали с получением, соответственно, 287 мг (26%) соединения 83b (М.Р.: 180°C, DSC) и 278 мг (25%) соединения 83с (М.Р.: 157°C, DSC).

Получение соединения 98



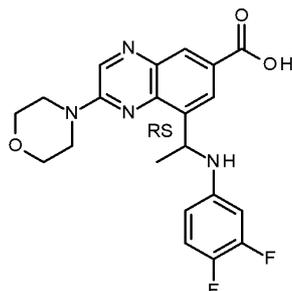
Соединение 98 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 97 в качестве исходного материала (после перекристаллизации: 177 мг, 77%; М.Р.: 240°C (DSC)).

Получение соединения 170



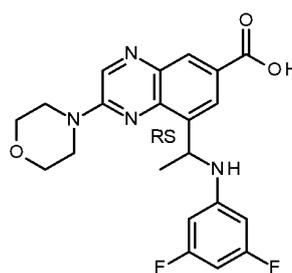
Соединение 170 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 266 в качестве исходного материала (1,15 г, 88%). М.Р.: 285°C (DSC).

Получение соединения 234



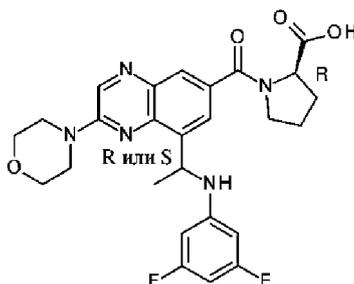
Соединение 234 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 233 в качестве исходного материала (8,57 г, 95%).

Получение соединения 236



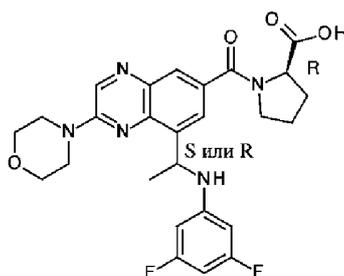
Соединение 236 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 235 в качестве исходного материала (11 г; 96% соединения 236). М. Р.: 240°C (DSC).

Получение соединения 239



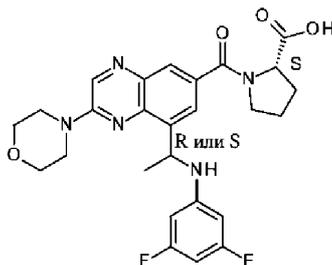
Соединение 239 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 272a в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи (44 мг; 52% соединения 239).

Получение соединения 240



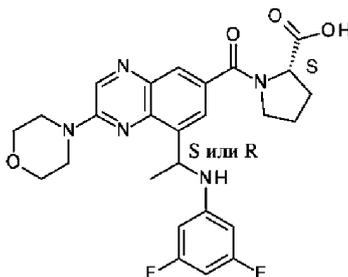
Соединение 240 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 272b в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи (42 мг; 50% соединения 240 (1,73 H<sub>2</sub>O 0,68 HCl)).

Получение соединения 241:



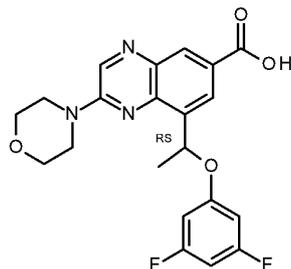
Соединение 241 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 273a в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи (76 мг; 73% соединения 241).

Получение соединения 242



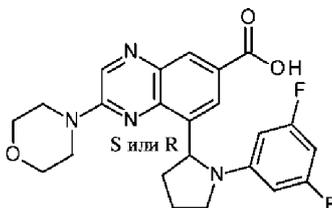
Соединение 242 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 273b в качестве исходного материала. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи (76 мг; 73% соединения 242).

Получение соединения 248



В раствор соединения 248 (1,36 г, 2,05 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли водный раствор NaOH (6,16 мл, 1M, 6,16 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение выходных. Смесь выпаривали и полученный в результате остаток медленно подкисляли водным раствором HCl (1н.). Осадок фильтровали с получением 797 мг (93%; желтое масло) соединения 248.

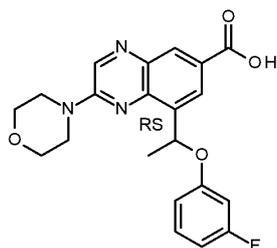
Получение соединения 253



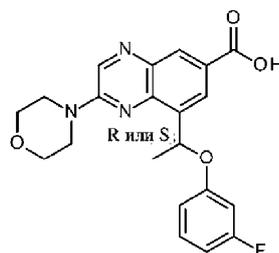
Соединение 253 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соеди-

нения 251, с применением соединения 252 в качестве исходного материала (200 мг, 88%). Продукт при-  
меняли без очистки на следующей стадии.

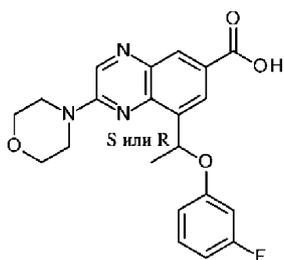
Получение соединений 257a, 257b и 257c



Соединение 257a



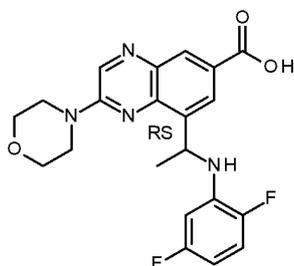
Соединение 257b



Соединение 257c

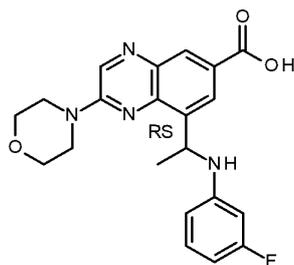
Соединение 257a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза со-  
единения 248, с применением соединения 256 в качестве исходного материала. Реакционную смесь на-  
гревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и выпаривали в вакууме. Остаток медленно  
подкисляли 1н. водным раствором HCl, фильтровали и высушивали в вакууме. Соединение 257a (994 мг,  
98%, желтое твердое вещество) очищали с помощью хиральной SFC (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм;  
подвижная фаза: 80% CO<sub>2</sub>, 20% iPrOH (0,3% iPrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель  
выпаривали с получением 196 мг (желтое масло) фракции 1 и 145 мг (желтое масло) фракции 2. Фрак-  
цию 1 очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40  
мкм; 10 г; градиент: от 96% DCM, 4% MeOH/NH<sub>4</sub>OH (95/5) до 82% DCM, 18% MeOH/NH<sub>4</sub>OH (95/5)).  
Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (109 мг, бледно-желтое масло) очи-  
щали с помощью обращенной фазы (X-Bridge-C18, 5 мкм, 30×150 мм; градиент: от 85% (0,5% водн.  
NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 15% ACN до 45% (0,5% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 55% ACN). Очищенные фракции собирали и рас-  
творитель выпаривали. Остаток совместно выпаривали в DCM/пентане (1/4) и высушивали в вакууме  
(50°C, 16 часов) с получением 66 мг (7%, бледно-желтое твердое вещество) соединения 257b. Фракцию 2  
очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы; 15-40 мкм; 10  
г; градиент: от 96% DCM, 4% MeOH/NH<sub>4</sub>OH (95/5) до 80% DCM, 20% MeOH/NH<sub>4</sub>OH (95/5)). Очищенные  
фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток растирали в DCM/пентане (1/4), фильтровали и  
высушивали в вакууме (50°C, 16 ч) с получением 119 мг (12%, бледно-желтое твердое вещество) соеди-  
нения 257c.

Получение соединения 261



Соединение 261 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соеди-  
нения 251, с применением соединения 260 в качестве исходного материала (280 мг, 90%, желтое твердое  
вещество).

Получение соединения 263

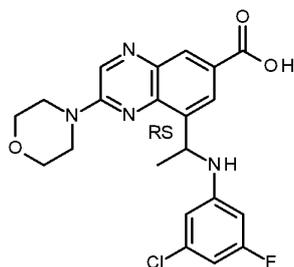


Соединение 263 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 248, с применением соединения 262 в качестве исходного материала (577 мг, 96%, желтое твердое вещество).

Альтернативный путь.

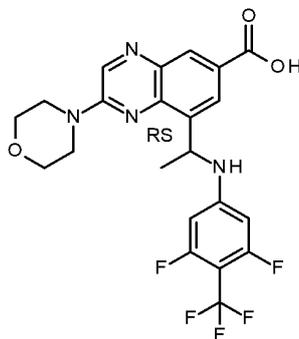
Соединение 263 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 262 в качестве исходного материала (217 мг, колич.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение соединения 265



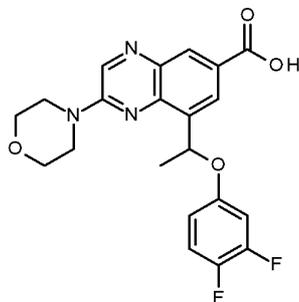
Соединение 265 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 264 в качестве исходного материала (170 мг, 47%, желтое твердое вещество). Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

Получение соединения 270



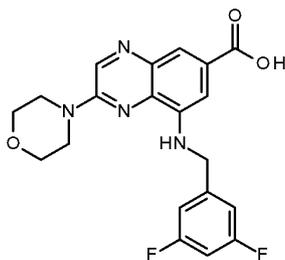
Соединение 270 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 269 в качестве исходного материала (890 мг; 100%). Продукт применяли без очистки для следующей стадии.

Получение соединения 285



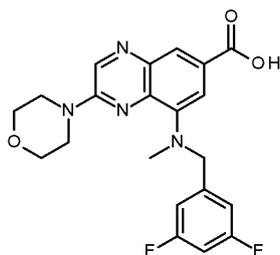
Соединение 285 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 209 в качестве исходного материала (3,5 г, 90%).

Получение соединения 289



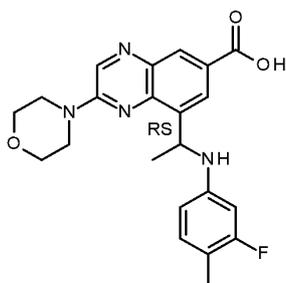
Соединение 289 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 288 в качестве исходного материала (3,98 г, 84%).

Получение соединения 291



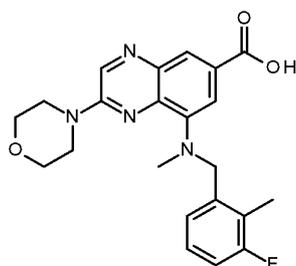
Соединение 291 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 290 в качестве исходного материала (300 мг, 48%).

Получение соединения 294



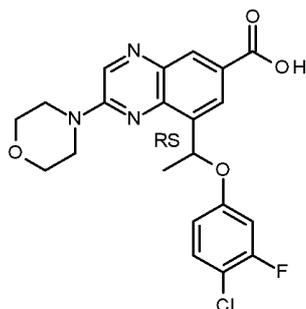
Соединение 294 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 293 в качестве исходного материала (3,8 г, 95%).

Получение соединения 307



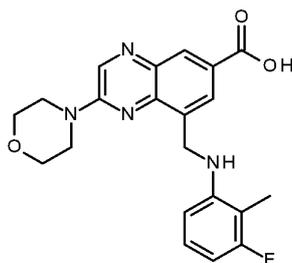
Соединение 307 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 83а, с применением соединения 306 в качестве исходного материала (2,8 г; 113%).

Получение соединения 311



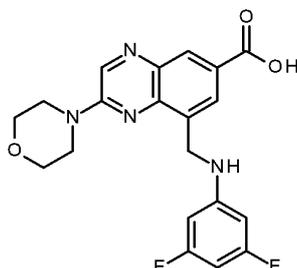
Соединение 311 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 248, с применением соединения 310 в качестве исходного материала (1 г, 59%).

Получение соединения 327



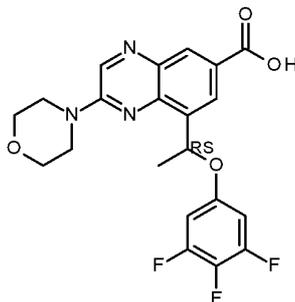
В суспензию соединения 326 (1,52 г; 3,70 ммоль) в MeTHF (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли 1M водный раствор натрия гидроксида (22,2 мл; 22,2 ммоль). Смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч, затем при 50°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. неочищенное вещество концентрировали *in vacuo*. Остаток медленно подкисляли 1н. водным раствором HCl (до pH 4) и образовавшийся осадок фильтровали на стеклянной фритте. Твердое вещество поглощали с помощью EtOH и выпаривали *in vacuo* с получением 900 мг (61%) соединения 327 в виде желтого твердого вещества.

Получение соединения 331



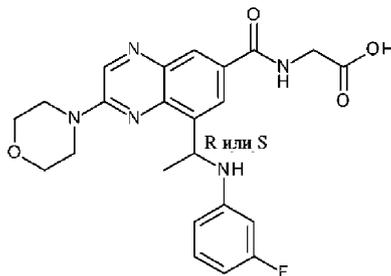
Соединение 331 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 327, с применением соединения 330 в качестве исходного материала (298 мг, 61%).

Получение соединения 378



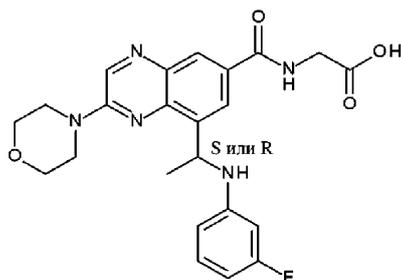
Соединение 378 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 248, с применением соединения 377 в качестве исходного материала (1,67 г, 99%).

Получение соединения 393a



Соединение 393a получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 393a в качестве исходного материала (108 мг, 57%, М.Р.: 115°C, смола, по Кофлеру).

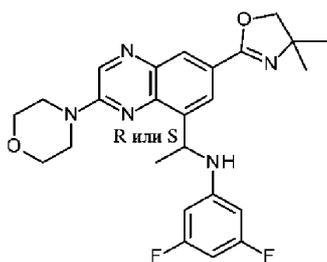
Получение соединения 393b



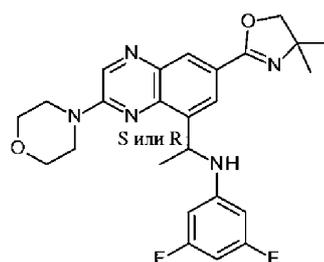
Соединение 393b получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 251, с применением соединения 393b в качестве исходного материала (110 мг, 51%, М.Р.: 196°C, DSC).

Превращение С7.

Получение соединений 186 и 187



Соединение 186

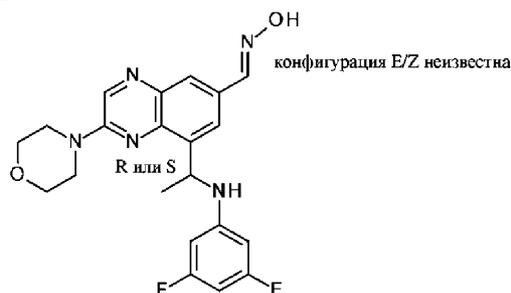


Промежуточное соединение 187

При 0°C добавляли тионилхлорид (0,5 мл; 7,21 ммоль) в раствор соединения 169 (350 мг; 0,72 ммоль) в DCM (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в лед и 10% водный раствор  $K_2CO_3$ , затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (320 мг) объединяли с другой порцией, полученной в результате реакции, проведенной с 206 мг соединения 169. Два остатка очищали вместе с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40 г, подвижная фаза; от 100% DCM до 97% DCM, 3% MeOH, 0,3%  $NH_4OH$ ). Очищенные фракции собирали и выпаривали. Остаток (333 мг) очищали с помощью хиральной SFC (CHIRALCEL OJ-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза: 80%  $CO_2$ , 20% EtOH (0,3%  $iPrNH_2$ )). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 136 мг (25%) соединения 186 (М.Р.: 80°C (смола, К)) и 139 мг (26%) соединения 187 (М.Р.: 80°C (смола, К)).

Превращение С8.

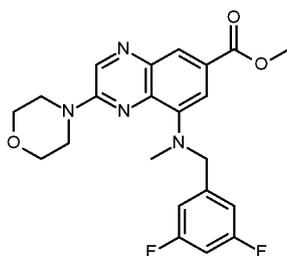
Получение соединения 225



Смесь соединения 271 (200 мг; 0,50 ммоль), гидроксилamina гидрохлорида (105 мг; 1,51 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (3 мл) нагревали при 100°C в течение 5 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (200 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм; 300 г; подвижная фаза: 96% DCM, 4% MeOH, 0,1%  $NH_4OH$ ). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (110 мг) кристаллизовали из диэтилового эфира. Желтый осадок отфильтровывали и высушивали с получением 75 мг (36%) соединения 225. М.Р.: 80°C (смола, К).

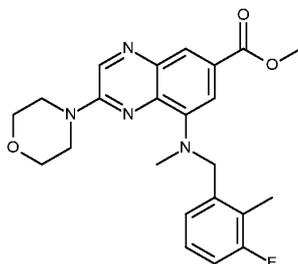
Превращение С9.

Получение соединения 290



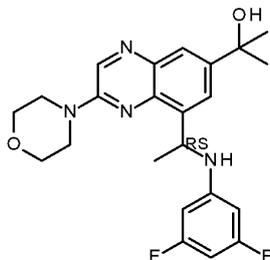
Порциями добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (202,7 мг, 5,07 ммоль) в раствор соединения 289 (1 г, 2,41 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфера азота при 0-5°C (охлаждение на ледяной бане). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 15 мин, затем добавляли йодметан (300 мкл, 4,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой промывали водой, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 650 мг (63%) соединения 290.

Получение соединения 306



Добавляли порциями NaH (60% дисперсию в минеральном масле; 1,023 г, 25,582 ммоль) в раствор соединения 305 (5 г, 12,18 ммоль) в DMF (50 мл) в атмосфере азота при 0-5°C (охлаждение на ледяной бане). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 15 мин, затем добавляли йодметан (1,52 мл, 24,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденную воду. Продукт экстрагировали с помощью AcOEt и органический слой выпаривали до сухого состояния. Остаток (6,6 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г SiOH, 20-45 мкм, градиент от 40/60 до 10/90 гептан/EtOAc). Фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 1,9 г (37%) соединения 306.

Превращение C10

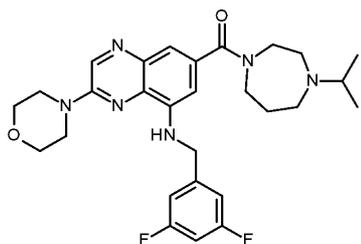


Получение соединения 341

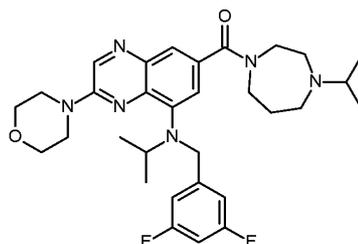
В атмосфере N<sub>2</sub> при 10°C добавляли 3М метилмагния бромид в Et<sub>2</sub>O (467 мкл; 1,4 ммоль) в раствор соединения 80 (300 мг, 0,7 ммоль) в THF (12 мл). Раствор перемешивали при 10°C в течение 2 ч. Раствор охлаждали и смесь выливали в охлажденную воду и 10% раствор NH<sub>4</sub>Cl. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (300 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы, 40 г, подвижная фаза: 98% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH<sub>4</sub>OH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток сублимировали с ацетонитрилом/водой (20/80) с получением 40 мг (13%) соединения 341 в виде желтого порошка. М.Р.: 80°C, смола, К.

Превращение C11.

Получение соединений 360 и 361



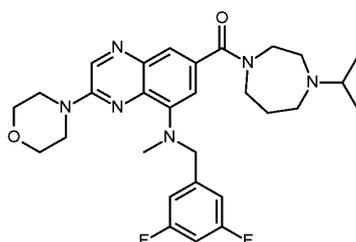
Соединение 360



Промежуточное соединение 361

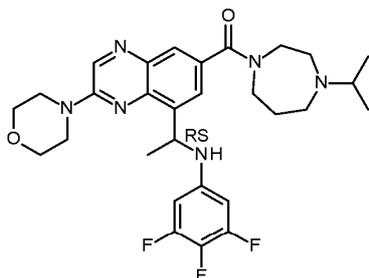
Соединение 351 (210 мг, 0,435 ммоль), 2-йодпропан (47,87 мкл, 1,7 г/мл, 0,479 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (425,393 мг, 1,306 ммоль) в ACN (10 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Затем смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и выпаривали *in vacuo*. Остаток (32,5 мг) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г  $\text{SiOH}$ , 15 мкм, градиент от 98/2/0,2 до 90/10/1). Фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 90 мг (39%) соединения 360 и 30 мг (12%) соединения 361.

Получение соединения 373

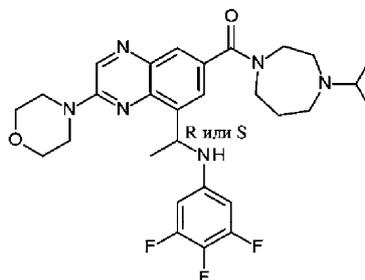


Соединение 373 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 360, с применением соединения 372 в качестве исходного материала (105 мг; 92%).

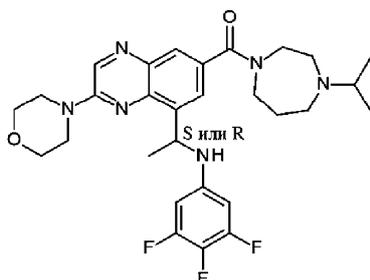
Получение соединений 388, 388a и 388b



Соединение 388



Соединение 388a



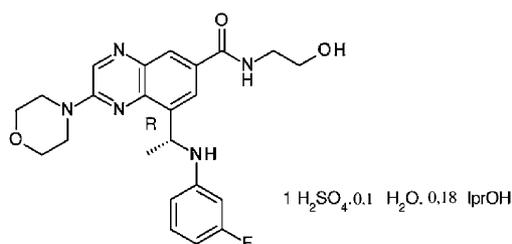
Соединение 388b

Соединение 388 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для синтеза соединения 360, с применением соединения 387 в качестве исходного материала (90 мг; 28%).

Разделение энантиомеров из 90 мг соединения 388 выполняли с помощью хиральной SFC (CHIRALPAK AD-H, 5 мкм,  $250 \times 20$  мм; подвижная фаза: 70%  $\text{CO}_2$ , 30% *i*PrOH (0,3% *i*PrNH<sub>2</sub>)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением после сублимирования 46 мг (14%) соединения 388a и 47 мг (14%) соединения 388b.

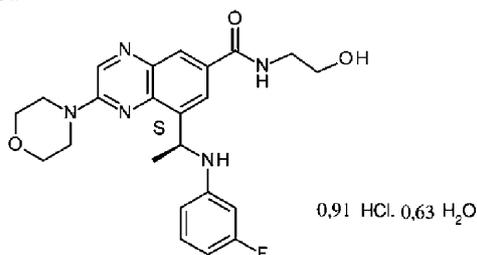
Превращение C12.

Получение соединения 117a



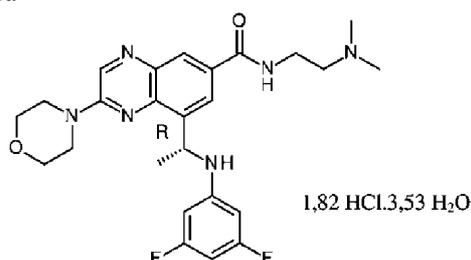
Соединение 117 (1 г; 2,17 ммоль) растворяли в изопропанол (32 мл) при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли раствор серной кислоты (58 мкл; 1,082 ммоль). Медленно появлялся осадок, и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Осадок фильтровали и высушивали при 60°C в вакууме с получением 693 мг (58%) соединения 117а (М. Р.: 179°C, DSC).

Получение соединения 118а



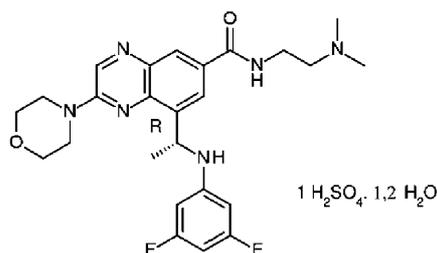
Соединение 118 (0,5 г; 1,14 ммоль) растворяли в MeTHF (20 мл) при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли 4М раствор HCl в диоксане (284 мкл; 1,14 ммоль). Медленно появлялся осадок, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок фильтровали и высушивали при 60°C в вакууме с получением 411 мг (75%) соединения 118а.

Получение соединения 184а



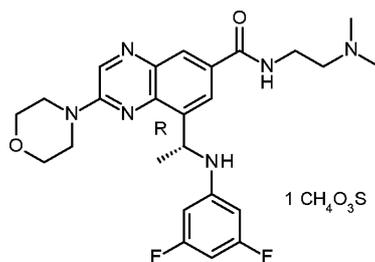
При 0°C добавляли 4М раствор HCl в диоксане (516 мкл; 2,06 ммоль) в раствор соединения 184 (0,5 г; 1,03 ммоль), растворенного в MeOH (10 мл). Обеспечивали медленное нагревание раствора до комнатной температуры и его перемешивали в течение нескольких суток. Добавляли Et<sub>2</sub>O; красный осадок фильтровали и высушивали с получением 554 мг (87%) соединения 184а (смола при 80°C, К).

Получение соединения 184b



При 0°C добавляли серную кислоту (33 мкл; 0,619 ммоль) в раствор соединения 184 (0,3 г; 0,619 ммоль), растворенного в EtOH (3 мл). Обеспечивали медленное нагревание раствора до комнатной температуры и его перемешивали в течение ночи. Добавляли Et<sub>2</sub>O и осадок фильтровали и высушивали с получением 360 мг (97%) соединения 184b (М.Р.: 270°C; DSC).

Получение соединения 184с



При 0°C добавляли метансульфовую кислоту (40 мкл; 0,619 ммоль) в раствор соединения 184 (0,3 г; 0,619 ммоль), растворенного в EtOH (3 мл). Обеспечивали медленное нагревание раствора до комнатной температуры и его перемешивали в течение ночи. Добавляли Et<sub>2</sub>O и желтый осадок фильтровали и высушивали с получением 320 мг (89%) соединения 184с (М. Р.: 74°C, DSC).

Аналитическая часть.

LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

Измерения в ходе осуществления высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора, и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (MS), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор и обработку данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания (R<sub>t</sub>) и ионам. Если не указано иное, то в таблице данных указанный молекулярный ион представляет собой [M+H]<sup>+</sup> (протонированную молекулу) и/или [M-H]<sup>-</sup> (депротонированную молекулу). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т.е. [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, [M+HCOO]<sup>-</sup> и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (например, Br, Cl) описанное значение является таким значением, которое получено для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

Далее в настоящем документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "к.т." означает комнатную температуру, "ВЕН" означает мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице.

Коды способов LCMS (поток выражен в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах)

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Время
					Колонка а Т	анализа за
				от 84,2% А в течение 0,49	0,343 40	6,2

	UPLC® - DAD и Quattro Micro™	(1,7 мкм, 2,1×100 мм)	7 мМ/5% CH <sub>3</sub> CN, В: CH <sub>3</sub> CN	мин. до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94 мин., обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.		
Спосо б 2	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD и SQD 2	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	А: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 мМ/5% CH <sub>3</sub> CN, В: CH <sub>3</sub> CN	От 84,2% А до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94 мин, обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.	0,343 ----- 40	6,1
Спосо б 3	Waters: Allianc e® -DAD и ZQ™	Waters Atlantis ® C18 (5 мкм, 3,9×100 мм)	А: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 мМ, В: CH <sub>3</sub> CN, С: 0,2% HCOOH	от 50% А/0% В в течение 1,5 мин. до 10% А/80% В за 3,5 мин., выдерживание в течение 4 мин., обратно до 50% А/0% В за 1,5 мин., выдерживание в течение 1,5 мин.	0,8 ----- 30	12

## DSC.

Для ряда соединений значения температуры плавления (М.Р.) определяли с помощью DSC1 (Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли с градиентом температур 10°С/мин. Максимальная температура составляла 350°С. Значения представляют собой пиковые значения.

Для ряда соединений значения температуры плавления получали с помощью столика Кофлера, состоящего из нагреваемой пластины с линейным температурным градиентом, скользящего указателя и температурной шкалы в градусах Цельсия.

## ЯМР.

ЯМР-эксперименты выполняли с помощью Bruker Avance 500 III с применением внутренней дейтериевой стабилизации, оснащенного реверсивной измерительной головкой для детектирования тройного резонанса (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N TXI), или с помощью спектрометра Bruker Avance DRX 400 при окружающей температуре с применением внутренней дейтериевой стабилизации, снабженного реверсивной измерительной головкой для детектирования двойного резонанса (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, SEI), с z-градиентами и функционирующего при 400 МГц для протона и при 100 МГц для углерода. Химические сдвиги (δ) регистрировали в частях на миллион (ppm).

## ОР.

Оптическое вращение (OR) измеряли с помощью поляриметра Perkin Elmer 341. Луч поляризованного света пропускали через образец при длине пробега 1 дм и концентрации образца 0,2-0,4 г на 100 мл. В сосуд отвешивали 2-4 мг продукта, затем растворяли в 1-1,2 мл растворителя для спектроскопии (на-

пример, диметилформаида). Кювету наполняли раствором и помещали в поляриметр при температуре, равной 20°C. OR считывали с точностью до 0,004°.

Расчет концентрации: вес в граммах×100/объем в мл.

$[\alpha]_d^{20}$ : (считанная величина вращения×100)/(1,000 дм×концентрация).

<sup>d</sup> означает D-линию натрия (589 нм).

Соед. №	М. Р. (°С)	Кофле р (К) или DSC	Rt	[M+H] <sup>+</sup> , или [M+Na] <sup>+</sup> , или фрагменты	Спосо б HPLC
1	100	К	3,10	468	1
2	80 (смо ла)	К	3,11	468	1
3	н. о.	-	3,27	482	1
4	н. о.	-	3,26	482	1
5	н. о.	-	2,98	443	1
6	н. о.	-	2,98	443	1
7	206	DSC	2,80	484	1
8	100 (смо ла)	К	2,80	484	1
9	н. о.	-	2,80	484	1
10	189	DSC	3,06	427	1
11	228	DSC	2,82	442	1
12	218	DSC	2,82	442	1
13	217	DSC	2,82	442	1
14	140	К	2,69	470	1
15	80 (смо ла)	К	3,18	441	1
16	80 (смо ла)	К	3,18	441	1
17	170	К	2,64	497	1
18	80 (смо ла)	К	2,69	511	1

Соед. №	М. Р. (°С)	Кофле р (К) или DSC	Rt	[M+H] <sup>+</sup> , или [M+Na] <sup>+</sup> , или фрагменты	Спосо б HPLC
19	80 (смо ла)	К	2,64	470	1
20	80 (смо ла)	К	3,04	494	1
21	184	DSC	2,78	438	1
22	183	DSC	2,78	438	1
23	н. о.	-	3,05	398	1
24	100 (смо ла)	К	3,05	398	1
25	98 (смо ла)	К	3,05	398	1
26	80 (смо ла)	К	3,10	468	1
27	80 (смо ла)	К	3,06	432	1
28	80 (смо ла)	К	3,06	450	1
29	н. о.	-	3,22	464	1
30	н. о.	-	3,23	464	1
31	213	DSC	3,49	455	1
32	80 (смо ла)	К	3,03	480	1

## 037401

33	280	DSC	3,12	480	1
34	160	К	2,92	570	1
35	80 (смо ла)	К	3,23	464	1
36	н. о.	-	3,28	482	1
37	276	DSC	3,12	480	1
38	146	К	2,95	558	1
39	80 (смо ла)	К	2,84	537	1
40	80 (смо ла)	К	2,96	454	1
41	80 (смо ла)	К	2,98	462	1
42	80 (смо ла)	К	3,07	450	1
43	80 (смо ла)	К	2,93	558	1
44	80 (смо ла)	К	2,85	478	1
45	80 (смо ла)	К	2,57	480	1
46	80 (смо ла)	К	2,83	537	1
47	80 (смо ла)	К	2,92	522	1
48	80	К	2,33	537	1

	(смо ла)				
49	80 (смо ла)	К	2,40	521	1
50	80 (смо ла)	К	2,84	498	1
51	80 (смо ла)	К	3,22	484	1
52	80 (смо ла)	К	3,29	500	1
53	н. о.	-	2,99	443	1
54	80 (смо ла)	К	2,81	475	1
55	80 (смо ла)	К	3,45	514	1
56	55	DSC	3,10	499	1
57	80 (смо ла)	К	2,97	523	1
58	80 (смо ла)	К	2,97	523	1
59	н. о.	-	2,69	473	1
60	н. о.	-	2,69	473	1
61	н. о.	-	2,69	473	1
62	>260	К	2,30	441	1
63	100	К	2,77	510	1

	(смо ла)				
64	80 (смо ла)	К	3,02	524	1
65	80 (смо ла)	К	2,76	496	1
66	80 (смо ла)	К	2,81	498	1
67	80 (смо ла)	К	2,27	537	1
68	49	DSC	2,89	425	1
69	80 (смо ла)	К	3,28	551	1
70	80 (смо ла)	К	2,88	498	1
71	80 (смо ла)	К	2,77	484	1
72	80 (смо ла)	К	2,60	497	1
73	н. о.	-	2,89	483	1
74	н. о.	-	2,89	483	1
75	80 (смо ла)	К	2,50	523	1
76	90	DSC	2,81	482	1
77	80 (смо	К	3,09	510	1

	ла)				
78	235	DSC	3,08	503	1
79	н. о.	-	2,14	483	1
80	244	DSC	3,18	429	1
81	н. о.	-	2,62	485	1
82	н. о.	-	5,81	511	3
83а	240	DSC	2,12	415	1
83б	180	DSC	2,10	Фрагмент масса/зар яд 286 (слабый 414,9)	1
83с	157	DSC	2,10	Фрагмент масса/зар яд 286 (слабый 415,0)	1
84	80 (смо ла)	К	2,76	401	1
85	н. о.	-	2,74	424	1
86	76	DSC	2,79	481	1
87	74	DSC	2,77	481	1
88	н. о.	-	2,83	384	1
89	н. о.	-	2,83	384	1
90	н. о.	-	2,88	494	1
91	н. о.	-	2,88	494	1
92	н. о.	-	2,88	494	1
93	80 (смо	К	2,92	497	1

## 037401

	ла)				
94	80 (смо ла)	К	2,71	496	1
95	80 (смо ла)	К	2,73	496	1
96	80 (смо ла)	К	2,71	426	1
97	146	DSC	3,46	425	1
98	240	DSC	2,15	411	1
99	189	DSC	3,33	445	1
100	Н. о.	-	2,66	383	1
101	80 (смо ла)	К	2,99	484	1
102	80 (смо ла)	К	2,68	484	1
103	80 (смо ла)	К	3,04	484	1
104	80 (смо ла)	К	2,70	466	1
105	161	DSC	2,92	480	1
106	80 (смо ла)	К	3,74	411	1
107	80- 90 (смо ла)	К	3,74	411	1
111	80	К	2,91	397	1
112	80	К	3,46	498	1

	(смо ла)				
113	307	DSC	2,70	493	1
114	303	DSC	2,70	493	1
115	327	DSC	2,65	480	1
116	332	DSC	2,64	480	1
117	Н. о.	-	2,44	440	1
117а	179	DSC	2,46	440	1
118	237	DSC	2,44	440	1
118а	Н. о.	-	2,45	440	1
119	80	К	2,84	482	1
120	80	К	2,76	462	1
121	80	К	2,59	478	1
122	Н. о.	-	2,40	454	1
122а	116	DSC	2,31	454	1
123	Н. о.	-	2,40	454	1
123а	130	DSC	2,34	454	1
124	80 (смо ла)	К	2,88	526	1
125	80 (смо ла)	К	2,91	476	1
126	80 (смо ла)	К	2,89	476	1
127	80 (смо ла)	К	3,09	434	1
128	80 (смо ла)	К	3,09	434	1
129	80	К	2,63	528	1

130	159	DSC	2,50	467	1
131	80	К	2,55	473	1
132	80 (смо ла)	К	2,39	471	1
133	80 (смо ла)	К	3,06	516	2
134	80 (смо ла)	К	2,28	508	2
135	144	DSC	2,90	423	1
136	184	DSC	2,67	438	2
137	80 (смо ла)	К	2,20	485	2
138	н. о.	-	2,11	453	2
139	н. о.	-	2,11	453	2
140	80 (смо ла)	К	2,86	454	2
141	80 (смо ла)	К	2,86	454	2
142	80 (смо ла)	К	2,84	537	2
143	80 (смо ла)	К	2,53	511	2
144	80 (смо ла)	К	2,40	497	2
145	80 (смо	К	2,30	472	2

	ла)				
146	80 (смо ла)	К	2,92	Фрагмент масса/зар яд 355 (слабый 500)	1
147	80 (смо ла)	К	2,56	487	1
148	н. о.	-	2,68	544	1
149	80 (смо ла)	К	2,40	501	1
150	110	К	2,67	406	1
151	80 (смо ла)	К	2,84	407	1
152	80 (смо ла)	К	2,47	485	1
153	90 (смо ла)	К	2,73	372	1
154а	н. о.	-	2,76	401	1
154б	90	К	2,76	401	1
155	186	DSC	2,58	431	1
156	н. о.	-	2,88	Фрагмент масса/зар яд 383 (слабый 518)	1
157	н. о.	-	2,88	Фрагмент масса/зар яд 383 (слабый 518)	1
158	н. о.	-	2,96	439	1

159	н. о.	-	2,96	439	1
160	229	DSC	2,79	Фрагмент масса/заряд яд 383 (слабый 530)	1
161	228	DSC	2,79	530	1
162	80 (смо ла)	К	3,22	Фрагменты масса/заряд яд 353 и 383	1
163	239	DSC	3,21	Фрагменты масса/заряд яд 353 и 383	1
164	116	DSC	3,05	Фрагменты масса/заряд яд 335 и 383	1
165	80 (смо ла)	К	2,50	472	1
166	80 (смо ла)	К	2,51	472	1
167	80 (смо ла)	К	3,45	449	1
168	165	DSC	3,00	470	1
169	217	DSC	2,79	486	1
170	285	DSC	2,15	Фрагмент масса/заряд яд 286 (слабый 433)	1
171	125 (смо ла)	К	3,12	565+фрагмент масса/заряд яд 436	1

172	130 (смо ла)	К	3,12	565	1
173	80 (смо ла)	К	2,71	506 + фрагмент масса/заряд яд 383	1
174	80 (смо ла)	К	2,49	529	1
175	80 (смо ла)	К	2,48	529	1
176	н. о.	-	2,41	525 + фрагмент масса/заряд яд 313	1
177	80 (смо ла)	К	2,77	467 [M+Na] <sup>+</sup> + фрагмент масса/заряд яд 316	1
178	80 (смо ла)	К	2,77	467 [M+Na] <sup>+</sup> + фрагмент масса/заряд яд 316	1
180	148	К	2,58	499	1
181	134	DSC	2,51	499	1
182	134	DSC	2,50	499	1
183	145	К	2,46	485	1
184	157	DSC	2,42	485	1
184a	80°C	К	2,54	485	1

	(смо ла)				
184b	270	DSC	2,57	485	1
184c	74	DSC	2,57	485	1
185	152	DSC	2,40	485	1
186	80 (смо ла)	К	3,18	468	1
187	80 (смо ла)	К	3,18	468	1
188	80 (смо ла)	К	2,52	458 + фрагмент масса/зар яд 329	1
189	80 (смо ла)	К	2,52	458 + фрагмент масса/зар яд 329	1
192	229	DSC	3,00	512 + фрагмент масса/зар яд 383	1
193	80 (смо ла)	К	2,70	500 + 522 [M+Na] <sup>+</sup> + фрагменты масса/зар яд 371+383	1
194	80 (смо ла)	К	2,69	500 + 522 [M+Na] <sup>+</sup>	1

				+ фрагменты масса/зар яд 371+383	
195	228	DSC	2,99	411 + фрагмент масса/зар яд 383	1
196	80 (смо ла)	К	2,69	500 + фрагмент масса/зар яд 383	1
197	80 (смо ла)	К	2,68	500 + фрагмент масса/зар яд 383	1
198	171	DSC	2,61	459	1
199	140	К	2,50	459	1
200	115 (смо ла)	К	2,50	459	1
201			2,61	472	1
202	70	DSC	2,61	472	1
203	118	DSC	2,75	472	1
204	80 (смо ла)	К	2,75	472	1
205	80 (смо ла)	К	3,08	514	1
206	80 (смо ла)	К	3,27	498	1

207	80 (смо ла)	К	3,09	514	1
208	80	К	3,28	498	1
209	183	DSC	3,36	430	1
210	80	К	2,98	506	1
211	206	DSC	2,53	499	1
212	204	DSC	2,52	499	1
213	80 (смо ла)	К	2,58	476	1
214	80 (смо ла)	К	2,58	476	1
217	н. о.	-	2,94	565	1
218	н. о.	-	2,23	518	1
219	н. о.	-	2,20	389	1
220	н. о.	-	2,20	389	1
222	163	DSC	2,98	506	1
223	200	DSC	2,76	526	1
224	163	DSC	2,66	553	1
225	80 (смо ла)	К	2,85	414+фрагм ент масса/зар яд 285	1
226	158	DSC	2,39	481	1
227	80 (смо ла)	К	2,37	481	1
228	80 (смо ла)	К	2,35	481	1
229	н.	-	2,36	444	1

	о.				
230	218	DSC	2,27	426	1
231	н. о.	-	2,61	490	1
232	181	DSC	2,46	458	1
233	192	по Кофле ру	н. о.	н. о.	-
236	240	DSC	2,12	415	1
237	80	К	2,83	551	1
237a	120	DSC	2,85	551	1
237b	120	DSC	2,84	551	1
237c	80	К	2,85	551	1
237d	80	К	2,86	551	1
238	110	К	2,94	551	1
239	н. о.	-	2,11	512	1
240	н. о.	-	2,10	512	1
241	н. о.	-	2,10	512	1
242	н. о.	-	2,12	512	1
243	н. о.	-	2,13	493	1
243a	160	К	2,10	493	1
243b	200	К	2,10	493	1
244	н. о.	-	2,51	484	1
245	н. о.	-	2,50	484	1
246a	н. о.	-	2,56	472	1
246b	75	DSC	2,54	472	Спосо б 1

249	211	DSC	Н. о.	Н. о.	-
250	120	К	Н. о.	Н. о.	-
251	299	DSC	Н. о.	Н. о.	-
262	222	DSC	Н. о.	Н. о.	-
262a	199, 7	DSC	3,10	411	1
262b	199, 5	DSC	3,10	411	1
264	189	DSC	Н. о.	Н. о.	-
266	220	К	Н. о.	Н. о.	-

276	194	DSC	2,39	440	1
278	158	К	2,65	428	1
279	77	DSC	2,41	457	1
279a	80 (смо ла)	К	2,48	457	1
279b	80 (смо ла)	К	2,48	457	1
280	164	DSC	2,44	471	1
280a	80 (смо ла)	К	2,51	471	1
280b	80 (смо ла)	К	2,51	471	1
281	80 (смо ла)	К	2,37	484	1
281a	102	К	2,45	484	1
281b	80 (смо ла)	К	2,44	484	1
282	100 (смо ла)	К	2,14	452	1
282a	100 (смо ла)	К	2,33	452	1
282b	100	К	2,34	452	1

	(смо ла)				
283a	173	DSC	2,51	516	1
283b	170	DSC	2,52	516	1
284a	113	К	2,66	489	1
284b	112	К	2,66	489	1
286	85 (смо ла)	К	2,61	499	1
286a	85 (смо ла)	К	2,59	499	1
286b	85 (смо ла)	К	2,59	499	1
287	80 (смо ла)	К	2,78	522	1
287a	90 (смо ла)	К	2,78	522	1
287b	95	К	2,78	522	1
292	80 (смо ла)	К	2,74	503	1
292a	110 (смо ла)	К	2,74	503	1
292b	110 (смо ла)	К	2,74	503	1
293	186	К	3,18	425	1

294	Н. о.	-	Н. о.	Н. о.	-
295	80 (смо ла)	К	2,55	453	1
295a	120 (смо ла)	К	2,56	453	1
295b	120 (смо ла)	К	2,56	453	1
296	Н. о.	-	2,51	514	1
296a	Н. о.	-	2,50	514	1
296b	Н. о.	-	2,52	514	1
297	Н. о.	-	2,50	514	1
297a	Н. о.	-	2,52	514	1
297b	Н. о.	-	2,52	514	1
298a	100 (смо ла)	К	2,74	511	1
298b	100 (смо ла)	К	2,75	511	1
299a	100 (смо ла)	К	2,55	485	1
299b	100 (смо ла)	К	2,55	485	1
300	Н. о.	Н. о.	2,48	483	1

## 037401

300a	140	K	2,49	483	1
300b	135	K	2,49	483	1
301	315	DSC	2,44	453	1
302	80 (CMOJ A)	K	2,61	497	1
302a	135	K	2,62	497	1
302b	135	K	2,62	497	1
303	138	DSC	2,70	400	1
304	H. o.	-	2,87	436	1
308	195	DSC	2,78	539	1
309	H. o.	-	H. o.	H. o.	-
309a	H. o.	-	2,58	502	1
309b	H. o.	-	2,59	502	1
312a	H. o.	-	2,75	515	1
312b	H. o.	-	2,75	515	1
313a	H. o.	-	2,86	515	1
313b	H. o.	-	2,87	515	1

314a	80 (CMO JA)	K	2,55	481	1
314b	80 (CMO JA)	K	2,54	481	1
315a	86 (CMO JA)	K	2,30	546	2
315b	90	K	2,29	547	1
317	167	DSC	1,92	509	1
318	H. o.	-	2,11	492	1
319a	H. o.	-	2,90	550	1
319b	H. o.	-	2,90	550	1
320a	110	K	2,57	479	1
320b	136	K	2,58	479	1
321a	118	K	2,44	465	1
321b	128	K	2,44	465	1
322a	122	K	2,40	496	1
322b	80	K	2,39	496	1
323a	126	K	2,39	496	1
323b	130	K	2,41	496	1
324a	60	K	2,45	485	1
324b	60	K	2,45	485	1
325a	144	K	2,39	482	1
325b	138	K	2,38	482	1
328	98	DSC	2,48	466	1
329a	121	K	2,46	496	1

## 037401

329b	124	K	2,46	496	1
332	169	DSC	2,75	427	1
333	265	DSC	2,46	443	1
334a	136	DSC	2,50	441	1
334b	134	DSC	2,58	441	1
335a	н. о.	-	2,55	503	1
335b	80 (смо ла)	K	2,52	503	1
336	194	DSC	2,40	440	1
338	н. о.	-	2,43	454	1
338a	89,8	DSC	2,49	454	1
338b	90,8	DSC	2,49	454	1
339	117	DSC	2,89	423	1
339a	131	DSC	2,97	423	1
339b	129	DSC	2,96	423	1
340	180	DSC	2,19	457	1
341	80	K	2,89	429	1
342	н. о.	-	2,31	485	1
343	н. о.	-	2,32	440	1
344a	75	K	2,36	472	1
344b	75	K	2,37	472	1
345a	80	K	2,38	529	1
345b	80	K	2,38	529	1
346a	107	K	2,54	472	1
346b	106	K	2,54	472	1
347	170	DSC	2,78	523	1

347a	125	K	2,80	523	1
347b	125	K	2,80	523	1
348a	102	K	2,62	486	1
348b	102	K	2,62	486	1
349a	82	K	2,55	499	1
349b	82	K	2,55	499	1
351	н. о.	-	2,22	483	1
352	н. о.	-	2,25	483	1
353	80 (смо ла)	K	2,69	500	1
354	н. о.	-	2,97	438	1
355	80 (смо ла)	K	2,26	483	1
357a	116	K	2,55	511	1
357b	120	K	2,55	511	1
358	80 (смо ла)	K	2,86	442	1
359	н. о.	-	2,51	493	1
360	н.	-	2,58	525	1

## 037401

	о.				
362	Н. о.	-	2,51	481	1
363a	80 (смо ла)	К	2,76	512	1
363b	80 (смо ла)	К	2,75	512	1
364	80 (смо ла)	К	2,50	499	1
364a	80 (смо ла)	К	2,47	499	1
364b	80 (смо ла)	К	2,48	499	1
365	80 (смо ла)	К	2,39	497	1
365a	80 (смо ла)	К	2,41	497	1
365b	80 (смо ла)	К	2,40	497	1
366	154	DSC	2,51	489	1
367a	Н. о.	-	3,01	547	1
367b	Н. о.	-	3,01	547	1
368	Н. о.	-	2,26	483	1

369a	Н. о.	-	2,99	524	1
369b	147	DSC	2,99	524	1
370a	128	DSC	2,48	498	1
370b	80 (смо ла)	К	2,50	498	1
371a	114	К	2,40	497	1
371b	107	К	2,40	497	1
373	Н. о.	-	2,79	539	1
374a	132	К	2,36	483	1
374b	130	К	2,38	483	1
375	80	К	2,99	524	1
376	130 (смо ла)	К	2,48	497	1
379a	Н. о.	-	2,60	504	1
379b	Н. о.	-	2,59	504	1
380a	Н. о.	-	2,59	488	1
380b	Н. о.	-	2,60	488	1
381	Н. о.	-	2,48	440	1
382	150	DSC	2,80	424	1
383	172	DSC	2,44	467	1
384	Н. о.	-	2,36	471	1
385	Н. о.	-	2,50	495	1

386	н. о.	-	2,65	509	1
388a	н. о.	-	2,88	557	1
388b	н. о.	-	2,88	557	1
389	н. о.	-	2,36	499	1
390	н. о.	-	2,53	513	1
391	н. о.	-	2,42	452	1
391a	н. о.		2,32	452	1
391b	н. о.	-	2,32	452	1
392a	80 (смо ла)	К	2,79	482	1
392b	н. о.	-	2,79	482	1
393a	115 (смо ла)	К	1,99	454	1
393b	196	DSC	1,99	454	1
394	161	DSC	2,41	471	1
395	80 (смо ла)	К	2,97	468	1
395a	90 (смо ла)	К	2,97	468	1
395b	102	К	2,97	468	1
396	н.	-	3,14	482	1
	(смо ла)				
407a	115	К	2,58	481	1

	о.				
397	70 (смо ла)	К	2,82	436	1
397a	80 (смо ла)	К	2,83	436	1
397b	80 (смо ла)	К	2,83	436	1
398	н. о.	-	3,10	465	1
399	202	К	2,96	474	1
400	80 (смо ла)	К	2,60	410	1
401	80 (смо ла)	К	2,78	424	1
402	80 (смо ла)	К	2,83	442	1
403a	53	DSC	3,13	440	1
403b	54	DSC	3,13	440	1
404a	н. о.	-	2,60	516	1
404b	н. о.	-	2,58	516	1
405a	н. о.	-	2,59	516	1
405b	н. о.	-	2,58	516	1
406a	80 (смо ла)	К	2,47	471	1
406b	80	К	2,47	471	1
407b	105	К	2,59	481	1
408a	127	DSC	2,47	444	1
408b	123	DSC	2,47	444	1

Соед. № означает номер соединения; R<sub>t</sub> означает время удерживания в мин; М.Р. означает температуру плавления (°С); разл. означает разложение; н.о. означает не определено.

## 037401

Соед. №	OR (°)	Конц.
1	-292,75	0,392
2	+316,79	0,401
5	-412,51	0,331
6	+421,30	0,342
8	-382,23	0,266
9	+375,10	0,253
10	-402,40	0,258
12	-414,74	0,285
13	+416,86	0,261
21	-320,83	0,264
22	+317,85	0,297
24	-498,40	0,281
25	+527,65	0,327
31	+352,63	0,244
33	-295,09	0,265
34	-239,57	0,278
37	+274,14	0,263
38	-238,83	0,291
40	-301,03	0,290
43	+228,28	0,290

Соед. №	OR (°)	Конц.
47	-243,13	0,276
51	-294,42	0,236
57	-213,58	0,202
58	+231,82	0,220
60	+341,54	0,321
61	+421,30	0,342
73	-348,84	0,301
74	+343,7	0,270
83b	-513,10	0,229
83c	-496,67	0,330
85	-363,50	0,194
88	-459,09	0,264
89	+464,44	0,270
91	-348,27	0,245
92	+357,52	0,262
103	-309,92	0,259
106	-432,69	0,260
107	+391,95	0,236
113	+308,69	0,224
114	-337,35	0,191

Соед. №	OR (°)	Конц.
117	-429,65	0,185
117a	-342,13	0,254
118	+404,14	0,198
118a	+359,47	0,338
122	- 3145,76	0,197
122a	-314,81	0,216
123	+367,55	0,218
123a	+317,06	0,293
127	-105,60	0,250
128	+107,53	0,242
137	-365,95	0,173
138	-373,79	0,237
139	+395,19	0,270
140	+73,81	0,279
141	+76,81	0,292
152	+335,71	0,280
154a	-466,21	0,191
154b	+480,87	0,274
156	-317,47	0,256

037401

157	+307,31	0,260
158	-249,76	0,208
159	+259,50	0,203
160	-335,79	0,190
161	+318,44	0,242
162	-340,81	0,241
163	+292,77	0,188
165	-370,38	0,260
166	+366,30	0,270
171	-313,87	0,252
172	+311,51	0,304
174	+378,33	0,240
175	-335,27	0,258
177	-401,08	0,185
178	+427,32	0,194
181	+295,85	0,265
182	-324,34	0,189
184	-376,8	0,250
185	+301,82	0,275
186	-400,67	0,300
187	+402,33	0,314
188	-394,49	0,254
189	+420,35	0,226
192	+285,27	0,258
195	-339,85	0,266
199	-350,00	0,260
200	+343,06	0,288
203	-401,47	0,327
210	-334,15	0,244
211	-380,48	0,251
212	+360,74	0,298
213	-393,33	0,315

214	+398,92	0,277
219	-341,38	0,290
220	+346,21	0,290
222	+265,31	0,245
227	-372,39	0,268
228	+372,09	0,258
237a	-335,17	0,290
237b	+319,70	0,264
243a	-341,33	0,354
243b	+375,76	0,445
244	+88,00	0,200
245	-67,62	0,245
249	-343,79	0,239
250	-374,62	0,231
251	-327,17	0,254
252	+352,63	0,244
257b	+413,08	0,193
257c	-367,10	0,207
262a	-494,03	0,268
262b	+483,66	0,257
279a	-387,27	0,267
279b	+401,56	0,256
280a	-358,62	0,290
280b	352,99	0,251
281a	-353,28	0,259
281b	+334,32	0,303
282a	-373,79	0,237
282b	+395,19	0,27
283a	-347,53	0,324
283b	+307,65	0,327
286a	+308,51	0,282
286b	-285,98	0,271

292a	-342,13	0,224
292b	+354,32	0,238
295a	-409,09	0,253
295b	+409,72	0,288
296a	-299,27	0,275
296b	+264,91	0,285
297a	+292,92	0,24
297b	-303,53	0,238
298a	-255,68	0,273
298b	+391,81	0,293
299a	-336,73	0,245
299b	+316,61	0,289
309a	-344,58	0,249
309b	+347,21	0,269
312a	+400,77	0,26
312b	-362,14	0,28
313a	-316	0,25
313b	+407,69	0,26
314a	+346,67	0,255
314b	-342,01	0,269
315a	+285,04	0,274
315b	-304,43	0,271
319a	+6,84	0,263
319b	-8,3	0,277
324a	-303,6	0,25
324b	+346,84	0,269
325a	+334,04	0,285
325b	-376	0,25
329a	-315,38	0,26
329b	+321,85	0,27
334a	-379,05	0,269
334b	+344,92	0,305

335a	-307,47	0,255
335b	+302,73	0,33
339a	-84,62	0,272
339b	+87,02	0,222
344a	-341,31	0,259
344b	+325,98	0,254
345a	-309,67	0,300
345b	+313,61	0,294
348a	-301,71	0,297
348b	+358,89	0,253
349a	-330,45	0,312
349b	+322,3	0,287
352	+18,94	0,396
355	+25,61	0,285
357a	+350,18	0,285
357b	-342,9	0,331
359	-16,73	0,269
363a	-376,21	0,269
363b	+260,7	0,57

367a	+5,62	0,267
367b	-9,6	0,267
368	-40,22	0,271
369a	-333,22	0,304
369b	+146,67	0,266
370a	-333,42	0,304
370b	+340,23	0,266
374a	-294,40	0,25
374b	+376,33	0,3
379a	-353,65	0,274
379b	+316,25	0,277
380a	+381,39	0,274
380b	-401,88	0,266
388a	+279,3	0,256
388b	-273,06	0,271
391a	-287,94	0,257
391b	-301,54	0,260
392a	-384,21	0,248
393a	-381,05	0,281

393b	+315,51	0,245
395a	-142,92	0,365
395b	+171,98	0,335
397a	+33,21	0,268
397b	-35,66	0,258
398	-120,03	0,319
403a	-246,42	0,723
403b	+236,25	0,245
404a	+302,98	0,235
404b	-327,05	0,233
405a	+341,45	0,226
405b	-329,15	0,223
406a	-390,85	0,308
406b	+394,78	0,287
407a	-356	0,25
407b	+347,54	0,242
408a	-400,66	0,302
408b	+390,38	0,312

Данные OR. Растворитель: DMF; температура: 20°C; длина волны: 589 нм ("Соед. №" означает номер соединения; "OR" означает оптическое вращение; "конц." означает концентрацию в г/100 мл).

Способы SFC-MS.

Общая процедура для способов SFC-MS.

Измерения в ходе SFC проводили с применением аналитической системы сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), укомплектованной насосом для двухкомпонентных смесей для доставки диоксида углерода (CO<sub>2</sub>) и модификатора, автоматическим дозатором, термостатом для колонок, детектором на диодной матрице, оснащенным проточной кюветой для работы под высоким давлением, выдерживающей значения до 400 бар. При оснащении масс-спектрометром (MS) поток из колонки направляли в (MS). В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор и обработку данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Аналитические способы SFC-MS (скорость потока выражена в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах, противодавление (BPR) в барах)

Номер способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток Т колонки	Время анализа BPR
1	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	25% B, удерживание 7 мин.	3 ----- - 35	7 ----- -100
2	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	30% B, удерживание 7 мин.	3 ----- - 35	7 ----- -100
3	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	40% B, удерживание 7 мин.	3 ----- - 35	7 ----- -100
4	Колонка Daicel Chiralpak® AS-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	20% B, удерживание 3 мин.	3,5 ----- - 35	3 ----- -103
5	Колонка Daicel Chiralpak® AS-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: MeOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	25% B, удерживание 3 мин.	3,5 ----- - 35	3 ----- -103
6	Колонка Daicel Chiralpak® OJ-H (5 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	15% B, удерживание 7 мин.	3 ----- - 35	7 ----- -100
7	Колонка Daicel Chiralpak® OJ-H (5 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	25% B, удерживание 7 мин.	3 ----- - 35	7 ----- -100
8	Колонка Daicel Chiralpak® OJ-H (5 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: MeOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	20% B, удерживание 7 мин.	3 ----- - 35	7 ----- -100
9	Колонка Daicel Chiralpak® OJ-H (5 мкм, 150×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: MeOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	25% B, удерживание 7 мин.	3 ----- - 35	7 ----- -100
10	Колонка Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	25% B, удерживание 3 мин.	3,5 ----- - 35	3 ----- -103
11	Колонка Daicel Chiralpak® AD-3 (3 мкм, 100×4,6 мм)	A: CO <sub>2</sub> B: EtOH (+0,3% iPrNH <sub>2</sub> )	40% B, удерживание 3 мин.	3,5 ----- - 35	3 ----- -103

Аналитические данные SFC-MS -  $R_t$  означает время удерживания (в минутах), при этом способ относится к способу, применяемому для анализа энантимерно чистых соединений с помощью (SFC)MS

Соед. №	$R_t$	Хиральная чистота, % площади в UV	Номер способа	Соед. №	$R_t$	Хиральная чистота, % площади в UV	Номер способа
237c	1,43	100	9	365b	6,44	100	2
237d	1,78	99,69	9	392b	3,96	100	3
364a	0,79	100	11	207*	2,42	55	6
364b	2,00	100	11	208	1,65	100	8
365a	5,31	100	2	371a	2,14	100	1
371b	2,6	99,48	1	338b	2,7	99,44	7
322a	1,41	99,46	5	287a	1,61	100	10
322b	1,81	99,33	5	287b	1,96	95,36	10
323a	1,32	97,97	5	201	2,08	100	8
323b	1,77	99,09	5	202	3,07	100	8
201	1,87	100	8	347a	5,02	100	1
202	2,84	100	8	347b	4,48	100	1
205	3,71	45	6	302a	1,43	100	4
284a	1,56	100	7	302b	1,89	100	4
284b	1,96	99,46	7	300a	3,24	100	2
338a	2,16	100	7	300b	4,73	100	2

\*Соед. № 207 представляет собой смесь 2 диастереоизомеров.

Данные  $^1\text{H}$  ЯМР.

Соединение 117:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,93 (s, 1H) 8,55 (t, J=5,5 Гц, 1H) 8,27 (d, J=2,2 Гц, 1H) 8,11 (d, J=2,2 Гц, 1H) 6,88-6,98 (m, 1H) 6,70 (d, J=7,3 Гц, 1H) 6,24-6,32 (m, 1H) 6,14-6,23 (m, 2H) 5,44 (quin, J=6,8 Гц, 1H) 4,72 (t, J=5,7 Гц, 1H) 3,73-3,88 (m, 8H) 3,51 (q, J=6,0 Гц, 2H) 3,28-3,33 (m, 2H) 1,49 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 184:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,93 (s, 1H) 8,49 (t, J=5,5 Гц, 1H) 8,25 (d, J=1,9 Гц, 1H) 8,08 (d, J=1,9 Гц, 1H) 7,02 (d, J=7,3 Гц, 1H) 5,98-6,18 (m, 3H) 5,44 (q, J=6,8 Гц, 1H) 3,73-3,90 (m, 8H) 3,36 (q, J=6,6 Гц, 2H) 2,40 (t, J=6,8 Гц, 2H) 2,17 (s, 6H) 1,49 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 276:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,85 (s, 1H) 8,38 (br t, J=5,4 Гц, 1H) 7,61 (d, J=1,3 Гц, 1H) 7,09-7,18 (m, 1H) 6,96-7,08 (m, 2H) 6,90 (d, J=0,9 Гц, 1H) 6,76 (br t, J=6,1 Гц, 1H) 4,70 (t, J=5,7 Гц, 1H) 4,55 (br d, J=6,3 Гц, 2H) 3,73-3,88 (m, 8H) 3,48 (q, J=6,0 Гц, 2H) 3,29 (q, J=6,2 Гц, 2H) 2,29 (s, 3H).

Соединение 158:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,44 (s, 1H) 7,94 (d, J=1,9 Гц, 1H) 7,75 (d, J=1,6 Гц, 1H) 7,32 (br s, 1H) 7,06 (d, J=7,9 Гц, 1H) 6,12-6,24 (m, 1H) 6,06-6,12 (m, 2H) 5,66 (quin, J=6,9 Гц, 1H) 4,40 (q, J=2,5 Гц, 2H) 3,93 (t, J=5,5 Гц, 2H) 3,01 (s, 3H) 2,74-2,88 (m, 5H) 1,56 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 14:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,86 (s, 1H) 7,69 (s, 1H) 7,23 (d, J=1,3 Гц, 1H) 6,25 (br t, J=9,5 Гц, 1H) 5,97 (br d, J=10,4 Гц, 2H) 5,61 (br d, J=7,6 Гц, 1H) 4,46 (br s, 1H) 3,70-3,86 (m, 11H) 3,36-3,46 (m, 3H) 2,44-2,50 (m, 1H) 1,81-2,09 (m, 3H).

Соединение 12:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,91 (s, 1H) 7,74 (d, J=1,9 Гц, 1H) 7,59 (d, J=1,9 Гц, 1H) 6,99 (d, J=7,6 Гц, 1H) 6,14 (tt, J=9,5, 2,2 Гц, 1H) 6,04-6,09 (m, 2H) 5,44 (quin, J=6,9 Гц, 1H) 3,75-3,89 (m, 8H) 2,74-3,09 (m, 6H) 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 39:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,92 (s, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,06 (br s, 1H) 6,26 (br t, J=9,6 Гц, 1H) 5,97 (br d, J=10,1 Гц, 2H) 5,58 (d, J=8,1 Гц, 1H) 4,27 (br s, 1H) 3,64-3,98 (m, 9H) 3,40 (br q, J=7,6 Гц, 1H) 3,15 (br s, 1H) 2,60 (br s, 2H) 2,10-2,44 (m, 4H) 1,77-2,07 (m, 3H) 0,39-1,10 (m, 6H).

Соединение 211:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,94 (s, 1H) 8,55 (t, J=5,7 Гц, 1H) 8,27 (d, J=1,9 Гц, 1H) 8,08 (d, J=1,9 Гц, 1H) 7,07 (d, J=7,3 Гц, 1H) 6,12 (tt, J=9,5, 2,0 Гц, 1H) 6,06 (br d, J=11,0 Гц, 2H) 5,44 (quin, J=6,8 Гц, 1H) 3,72-3,92 (m, 8H) 3,28-3,32 (m, 2H, частично затемнено пиком растворителя) 2,61-2,78 (m, 3H) 1,61 (br s, 1H) 1,49 (d, J=6,6 Гц, 3H) 0,96 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Соединение 328:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,93 (s, 1H) 8,50 (br t, J=5,5 Гц, 1H) 8,25 (s, 1H) 8,01 (s, 1H) 6,85 (q, J=7,9 Гц, 1H) 6,32 (t, J=9,0 Гц, 1H) 6,18 (d, J=8,2 Гц, 1H) 5,99 (br t, J=6,0 Гц, 1H) 4,80 (br d, J=5,7 Гц, 2H) 3,71-3,94 (m, 8H) 3,34-3,37 (m, 2H, частично затемнено пиком растворителя) 2,39 (br t, J=6,9 Гц, 2H) 2,16 (s, 6H) 2,09 (s, 3H).

Уточненные фармакологические данные.

Анализы в отношении связывания ферментов (KINOMEScan®).

Аффинность связывания раскрытых в данном документе соединений с киназными ферментами определяли с помощью технологии KINOMEScan, разработанной DiscoverX Corporation, Сан Диего, Калифорния, США ([www.kinomescan.com](http://www.kinomescan.com)). В табл. А представлены полученные значения Kd (нМ), при этом Kd представляет собой константу ингибирования связывания

Соед. №	Kd PIK3Cα_h (нМ)	Kd PIK3Cβ_h (нМ)	Kd PIK3Cδ_h (нМ)	Kd PIK3Cγ_h (нМ)	Kd MTOR_h (нМ)
1	34	0,3	15	313	28184
2	12276	1086	16407	>30200	>30200
3	47	1	20	229	17783
4	23442	1698	22909	>30200	>30200
5	1587	2	225	7977	25119
6	26003	1894	16923	>30200	>30200
7	513	2	245	10000	>30200
8	396	1	109	3864	20893
9	27542	417	18197	>30200	>30200
10	142	0,5	74	336	>30200
11	631	1	275	2512	>30200
12	276	0,4	75	1137	26331
13	23855	182	5888	>30200	>30200
14	174	0,2	36	229	>10000
15	234	1	43	372	>30200
16	93	1	16	126	16982
17	25	0,1	3	107	12303
18	5	0,1	1	37	21878
19	363	0,2	29	309	18197
20	3631	17	1549	22387	21878
21	4786	63	2239	15849	19953
22	15136	5623	18621	>30200	21878
23	324	1	331	724	15136
24	302	1	245	372	18621
25	12303	37	4677	12883	>30200
26	174	2	117	1318	>30200

## 037401

27	269	1	58	1622	>30200
28	107	1	29	832	>30200
29	10233	1660	21878	>30200	23442
30	39	1	18	407	21878
31	>32000	>32000	>32000	>32000	>32000
32	120	1	85	646	>30200
33	58	1	47	389	>30200
34	50	0,4	30	933	>30200
35	162	2	151	1905	>30200
36	224	2	107	1585	15849
37	6166	20	2884	>30200	>30200
38	3	0,4	6	933	>30200
39	14	0,2	7	214	>30200
40	56	1	35	309	17378
41	389	1	141	1380	>30200
42	331	1	56	1479	>30200
43	4677	316	7244	1096	>30200
44	234	1	174	631	23442
45	170	3	126	2089	31623
46	9333	85	9550	>30200	>30200
47	41	0,2	32	759	14791
48	2455	28	724	14791	>30200
49	2188	16	933	7586	>30200
50	11	0,2	8	87	8913
51	55	1	39	339	>30200
52	6166	38	4898	13804	>30200
53	2951	3	692	21380	>30200
54	16218	115	7079	>30200	26915
55	>30200	3981	>30200	>30200	>30200
56	6607	13	2630	>30200	>30200
57	49	0,4	31	525	25119
58	1995	9	912	18621	>30200
59	1202	3	331	10715	>30200
60	22909	490	15488	>30200	>30200

037401

61	676	2	209	5248	>30200
62	25	1	51	234	2042
63	79	0,5	27	891	8128
64	224	1	58	1288	15136
65	38	1	17	200	10715
66	65	2	79	676	16982
67	2455	18	617	20893	>30200
68	3162	3	589	15136	22387
69	891	3	195	3090	>30200
70	339	2	148	1096	19055
71	251	1	138	794	22387
72	56	0,2	17	204	20417
73	2042	9	282	19498	>30200
74	8511	603	5623	>30200	23442
75	30	0,1	2	4	>30200
76	50	0,1	19	251	>30200
77	363	0,3	100	646	>30200
78	3715	15	1175	13490	>30200
79	2291	2	204	19953	>30200
80	>30200	50	7586	24547	>30200
81	19055	30	2630	29512	>30200
82	12303	15	166	>30200	>30200
84	692	1	96	1288	8511
85	257	0,3	41	1660	562
86	3467	15	537	21380	>30200
87	22909	1380	9550	>30200	>30200
88	2138	5	603	4677	14125
89	7244	832	11749	9550	13490
90	9120	17	741	22909	>30200
91	4467	10	1230	21380	>30200
92	16218	1023	16596	>30200	>30200
93	219	0,3	33	191	21878
94	79	0,1	29	178	21380
95	295	0,5	178	1096	>30200

037401

96	363	0,4	83	302	17378
97	19055	214	>30200	>30200	>30200
98	479	47	955	437	2239
99	9772	52	4677	11482	>30200
100	1288	1	295	1738	14125
101	263	0,4	40	398	>30200
102	245	0,2	31	398	>30200
103	1134	3	1001	2995	24547
104	1349	3	263	17783	>30200
105	3890	8	871	28184	>30200
106	3162	6	1000	3311	>30200
107	>30200	363	23442	>30200	>30200
111	6026	16	1820	1479	10000
112	955	1	204	2399	>30200
113	>30200	1023	>30200	>10000	>30200
114	1622	1	186	6918	>30200
115	1660	2	324	10000	>30200
116	>30200	2884	30200	>30200	>30200
117	1105	3	324	3412	17128
118	14232	204	10192	2851	>30200
119	2239	2	490	11749	>30200
120	6761	14	2188	>30200	>30200
121	5370	10	1585	>30200	>30200
122	2884	0,3	151	5623	25704
123	9333	91	2239	12589	16596
124	1072	4	575	7762	8128
125	6457	68	5888	>30200	>30200
126	6918	13	1288	>30200	>30200
127	6457	32	2291	21878	25704
128	4898	1122	15136	12303	21380
129	1778	3	1072	8913	9772
130	363	0,5	135	240	6166
131	3162	11	2512	19953	>30200
132	832	0,5	115	2188	11482

## 037401

133	5754	3	263	26303	>30200
134	>30200	87	6310	>30200	>30200
135	10000	195	3802	17378	11220
136	2344	3	355	5129	15136
137	138	0,1	9	501	>30200
138	398	0,1	56	2150	30903
139	3765	41	4423	3433	18621
140	14791	5129	15849	25119	>30200
141	6607	6	776	8128	>30200
142	209	0,5	59	741	>30200
143	2818	2	389	9550	>30200
144	1738	2	437	5623	>30200
145	537	1	102	1862	23442
146	1905	2	933	8128	>30200
147	776	0,4	129	1148	>30200
148	1072	1	316	8128	>30200
149	2951	2	398	2344	>30200
150	2884	3	501	3715	>30200
151	3631	8	813	8710	>30200
152	3981	10	1820	8710	>30200
153	5370	8	1175	2692	16218
155	2138	6	759	6607	>30200
156	398	2	363	>30200	>30200
157	13183	102	19953	>30200	>30200
158	339	0,4	120	2291	>30200
159	>30200	110	23442	>30200	>30200
160	813	2	575	9772	19498
161	>30200	776	>30200	>30200	>30200
162	3981	9	1230	24547	>30200
163	>30200	832	16218	>30200	>30200
164	2399	4	1096	13804	>30200
165	1778	0,3	182	5495	14125
166	16596	19	4074	14791	21878
167	17378	26	7762	12883	>30200

## 037401

168	3631	17	1862	>30200	>30200
169	4074	8	1122	5370	18621
170	617	5	288	2239	4365
171	2188	3	575	>30200	>30200
172	>30200	1259	>30200	>30200	>30200
173	832	1	372	3548	24547
174	>30200	1202	26303	>30200	>30200
175	1698	0,4	112	2570	>30200
176	1995	1	102	3467	>30200
177	1380	2	170	6918	23988
178	>30200	1096	16596	>30200	>30200
180	891	0,1	49	2188	>30200
181	5012	117	20417	17783	>30200
182	126	0,3	32	912	>30200
183	2512	0,1	102	1738	>30200
184	599	0,2	57	994	18905
185	5754	29	5370	4266	>30200
186	6310	10	1778	27542	>30200
187	>30200	1047	>30200	>30200	>30200
188	851	1	182	2291	16218
189	>30200	2512	28184	4467	>30200
192	>30200	9120	>30200	>30200	>30200
193	>30200	158	17783	>30200	>30200
194	>30200	1820	>30200	>30200	>30200
195	1950	2	479	12883	>30200
196	2818	5	813	15849	>30200
197	692	3	302	13804	>30200
198	11220	22	3162	15488	>30200
199	4898	68	5495	11749	28840
200	>30200	2399	>30200	>30200	>30200
201	1455	2	710	4451	16549
202	>30200	3948	>30200	3325	6026
203	1660	5	912	6607	21380
204	>30200	1072	>30200	14454	>30200

## 037401

205	>30200	204	17378	>30200	>30200
206	>30200	7079	>30200	>30200	>30200
207	5248	6	891	16218	7943
208	3467	8	1413	>30200	>30200
209	>30200	316	11482	16982	>30200
210	3162	12	1023	>30200	>30200
211	3369	1	190	3599	20198
212	7093	12	3291	5073	13804
213	2089	2	269	3236	7762
214	>30200	1230	>30200	4571	>30200
217	2138	4	1288	23988	>30200
218	537	5	1175	3090	3311
219	93	1	275	955	3311
220	25704	2754	>30200	25704	6457
222	>30200	759	>30200	>30200	>30200
223	>30200	4786	>30200	13804	>30200
224	27542	186	4467	>30200	>30200
225	4677	6	537	2512	>30200
226	2570	1	275	5623	28840
227	1778	1	339	3802	>30200
228	6166	603	15488	4074	>30200
229	3890	7	1738	20417	12589
230	7079	12	759	18197	12023
231	16982	52	>3311	>30200	>10000
232	16218	98	2818	>30200	13183
234	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
235	>32000	50	7586	24547	>32000
236	112	2	158	813	1318
237	288	1	138	9333	>30200
238	5013	8	2211	12306	>30200
239	603	2	316	1288	10471
240	9333	2239	17378	18197	>30200
241	427	8	589	5370	22387
242	15849	4786	17783	>30200	>30200

## 037401

243	66	1	71	145	1905
244	8318	741	4169	12589	19953
245	8710	72	1047	13183	21878
249	794	4	955	2399	>30200
250	339	1	219	955	14454
251	8	0,3	23	65	676
252	>30200	>30200	>30200	>30200	>30200
262	н. о.				
264	9772	52	4677	11482	>30200
272	4898	5	1995	>30200	>30200
273	6310	8	2754	>10000	>30200
276	1950	4	871	9120	10965
278	2089	8	1738	15849	19498
279	5370	5	372	6457	19055
280	5129	6	427	11220	>30200
281	3162	0,3	91	3548	>30200
282	832	0,2	68	1820	23442
286	7413	18	2042	16982	>30200
287	2692	13	977	26303	>30200
291	550	407	2818	513	10233
292	6607	16	1698	27542	>30200
293	>30200	>30200	>30200	>30200	>30200
295	7244	309	7762	6310	30903
296	2951	1	166	6457	>30200
297	1862	0,3	110	1950	>30200
300	2692	4	513	16982	>30200
301	5370	43	3236	1514	15136
302	1950	5	380	15488	>30200
303	3548	9	457	3890	18621
304	7244	62	6761	19953	>30200
308	>30200	324	7244	>30200	>30200
309	н. о.				
316	12883	21	1380	>30200	>30200
317	6166	13	708	20893	>30200

## 037401

318	3467	6	288	>30200	>30200
328	1905	0,2	324	6607	17783
332	2951	15	4266	21380	>30200
333	5248	37	7413	17378	>30200
336	1950	4	871	9120	10965
337	3981	35	3802	7943	>30200
338	2344	12	2951	4365	>30200
339	5888	427	2455	9333	16218
340	1514	2	372	5012	12023
341	3388	17	1479	8128	21380
342	3802	9	1000	26915	16596
343	2188	22	3311	10000	>10000
347	3715	4	407	28840	>30200
350	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
351	2512	21	1698	2138	>30200
352	2291	2	1000	9772	>30200
353	5012	4	692	>30200	>30200
354	8128	63	2399	28184	>30200
355	4786	13	2884	20893	13183
358	10000	148	2239	17783	>30200
359	11327	43	796	28840	6463
360	6761	42	11749	26915	>30200
361	2951	2	490	9772	19055
362	2951	2	490	9772	19055
364	7413	5	813	13804	>30200
365	2089	1	117	2884	>30200
366	1047	4	123	1318	4266
368	5370	7	1413	>30200	>30200
373	>30200	158	5248	>30200	>30200
375	18621	117	2188	>30200	>30200
376	4266	1	295	5129	>30200
381	3548	26	3802	8318	>30200
382	>30200	17	5012	>30200	>30200
383	1230	1	234	7943	7079

## 037401

384	2692	1	575	15849	19953
385	933	1	347	6166	16596
386	3236	15	692	14791	24547
389	3162	5	2188	>30200	>30200
390	16596	78	3236	22387	>30200
391	5495	251	3388	12023	24547
394	3236	0,2	776	12589	23442
395	3467	33	2239	14125	18197
396	7762	120	2042	20893	>30200
397	2692	36	661	22909	>30200
398	10715	257	5754	>30200	>30200
399	2818	45	5248	9333	>30200
400	2344	24	1585	18621	26303
401	1862	550	12303	>30200	11482
402	4467	44	4074	>30200	>30200
117a	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
118a	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
122a	3702	3	660	7969	14125
123a	10233	107	5129	11482	16982
154a	437	1	98	741	8511
154b	20893	490	14791	7762	25119
184a	806	0,1	74	1483	21880
184b	589	0,1	66	1096	19953
184c	829	0,1	54	1268	23988
237a	105	1	204	5012	>30200
237b	8710	74	7762	>30200	>30200
237c	372	4	234	5495	>30200
237d	12589	240	19498	>30200	>30200
243a	39	0,5	69	100	1479
243b	1660	14	3388	1950	1349
246a	813	4	3890	6761	26915
246b	>30200	16596	>30200	6166	>30200
257b	851	22	468	3090	2818
257c	1698	603	3020	3162	1660

037401

262a	>30200	1778	24547	>30200	>30200
262b	>30200	11482	>30200	>30200	>30200
279a	2188	7	513	5623	21380
279b	26303	1905	30200	6457	>30200
280a	1698	12	562	12023	20893
280b	22387	813	21380	24547	>30200
281a	1514	0,3	72	4074	23442
281b	6166	151	3467	7413	>30200
283a	12023	7	1549	19055	>30200
283b	>30200	1380	18197	29512	>30200
284a	2076	10	939	8137	19055
284b	>30200	2145	>30200	5070	>30200
286a	10233	182	5754	>30200	25704
286b	6026	2	355	16218	>30200
287a	1738	3	234	20893	>30200
287b	9333	27	2951	>30200	>30200
292a	2818	17	603	21878	32359
292b	>30200	14791	>30200	>30200	>30200
295a	6457	288	6761	>30200	14454
295b	>30200	19498	>30200	4571	>30200
296a	1380	1	170	3236	>30200
296b	>30200	14	9333	>30200	>30200
297a	16982	26	6310	15136	>30200
297b	1023	0,5	112	1479	>30200
298a	4786	4	724	24547	>30200
298b	23988	186	10233	>30200	>30200
299a	6310	1	269	10965	>30200
299b	13183	60	5248	19498	>30200
300a	1479	2	191	5495	>30200
300b	23988	537	23442	>30200	>30200
302a	>30200	1318	>30200	>30200	>30200
302b	1096	3	186	11749	>30200
309a	1096	0,1	59	1738	19953
309b	4898	18	2344	5623	>30200

## 037401

312a	15488	1148	10000	>30200	>10000
312b	5129	26	1862	28184	19953
313a	5012	3	851	26303	>30200
313b	14454	302	5495	>30200	>30200
314a	17378	417	6026	30200	19055
314b	8913	2	1000	16596	>30200
315a	>30200	2239	>30200	>30200	>30200
315b	2754	1	162	5495	>30200
319a	9120	200	2818	>30200	>30200
319b	4365	59	1023	>30200	>30200
320a	513	2	182	4467	>30200
320b	11482	69	5129	>30200	>30200
321a	832	1	174	4677	>30200
321b	18621	166	7413	>30200	>30200
322a	29512	513	23988	>30200	>30200
322b	2188	0,3	68	6166	>30200
323a	>30200	1000	28840	>30200	>30200
323b	3802	1	182	3090	>30200
324a	1738	0,5	83	7244	>30200
324b	4898	229	3090	22387	>30200
325a	10715	1318	11482	14125	>30200
325b	3020	4	525	12023	9120
329a	339	0,1	26	2754	22909
329b	6026	42	1778	6310	22909
334a	5370	19	1072	12883	26915
334b	21380	457	7586	10965	17378
335a	466	0,2	33	1218	18621
335b	8315	11	3421	13490	>30200
338a	1514	11	1072	7244	25704
338b	22909	851	>30200	2344	19953
339a	4571	112	2089	10715	>30200
339b	759	316	1950	2188	6457
344a	2138	2	288	8318	>30200
344b	8128	166	3802	14125	>30200

## 037401

345a	4365	2	282	14791	>30200
345b	>30200	724	22909	>30200	>30200
346a	2512	3	955	9550	30903
346b	23442	741	20893	2754	>30200
347a	>30200	2692	>30200	>30200	>30200
347b	3890	2	355	25704	>30200
348a	3020	10	912	29512	>30200
348b	>30200	1318	25704	>30200	>30200
349a	813	0,2	36	4266	>30200
349b	4677	14	2754	25704	>30200
356a	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
356b	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
357a	22909	3311	16218	>30200	>30200
357b	933	1	158	8128	>30200
363a	10965	10	417	26915	>30200
363b	31623	1288	16982	>30200	27542
364a	2455	1	204	6918	>30200
364b	7079	372	7762	8128	>30200
365a	5248	1	204	10233	>30200
365b	15488	251	4169	22909	>30200
367a	4074	63	1148	23442	29512
367b	2455	35	427	>30200	28184
369a	7244	20	525	>30200	25119
369b	>30200	3311	28840	>30200	>30200
370a	1230	0,3	107	2630	>30200
370b	>30200	550	15488	>30200	>30200
371a	1514	0,3	83	1047	>30200
371b	12589	20	5012	10965	>30200
374a	2455	0,3	141	5888	>30200
374b	13490	98	5754	21878	>30200
379a	9772	2	813	>30200	>30200
379b	>30200	1259	>30200	>30200	>30200
380a	9120	1047	7244	10000	19055
380b	3802	5	1202	8913	18621

388a	>30200	933	>30200	>30200	>30200
388b	2188	3	200	2399	>30200
391a	>30200	10715	>30200	>30200	16982
391b	>30200	19498	>30200	>30200	>30200
392a	3981	21	2818	14125	20417
392b	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
393a	437	11	1230	1380	6761
393b	10965	2291	25704	6607	15849
395a	3467	33	1259	17783	>30200
395b	3981	631	3548	32359	18621
397a	3631	1413	10715	25119	15488
397b	1862	25	871	12303	>30200
403a	1479	3	331	8913	>30200
403b	>30200	3162	17378	>30200	>30200
404a	>30200	1514	>30200	>30200	>30200
404b	5248	1	1072	16596	>30200
405a	>30200	501	7413	>30200	>30200
405b	5012	1	219	4677	20893
406a	372	0, 1	39	1047	22909
406b	7413	141	3467	3802	>30200
407a	2042	7	724	7943	10471
407b	4365	339	2951	3802	>30200
408a	1445	3	331	4266	26303
408b	23442	324	17378	8128	>30200
83a	112	2	158	813	1318
83b	170	1	129	562	1288
83c	3090	158	4898	2692	3090

#### Клеточные анализы.

Активность ингибиторов PI3K $\beta$  в клетках определяли путем количественной оценки фосфорилирования Akt в клетках PC-3. Количество Akt, фосфорилированного при Ser473 и Thr308, измеряли с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA; Meso Scale Discovery (MSD), Гейтсберг, Мэриленд) и специфических первичных антител от MSD.

В день 1 клетки PC3 (ATCC № CRL-14351) высевали в планшеты MW96 PerkinElmer при плотности 25000 клеток на лунку в 75 мкл полной культуральной среды (DMEM с высоким содержанием глюкозы, AQmedia™, D0819, Sigma-Aldrich), содержащей 10% термически инактивированной FCS, и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 ч. В день 2 добавляли соединение или DMSO (0,3%) и клетки дополнительно инкубировали в течение 60 мин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в среде общим объемом 100 мкл.

Фосфопротеиновый анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя из набора для анализа фосфо-Akt (Ser473) в лизате цельных клеток (MSD № K15100D-3) и набора для анализа фосфо-Akt (Thr308) в лизате цельных клеток (MSD № K151DYD-3) с использованием предоставленных в них буферов для лизиса, блокирования и промывки.

Вкратце, в конце периода обработки клеток среды удаляли путем отсасывания и прикрепленные клетки подвергали лизису в 50 мкл ледяного буфера для лизиса. Планшеты MSD поставляли в виде предварительно покрытых иммобилизованными антителами к фосфо-Akt (Ser473 и Thr308). После блокирования добавляли лизаты из планшетов с тканевой культурой и планшеты промывали. Затем добавляли раствор, содержащий выявляемое антитело (антитело к общей Akt, конъюгированное с меткой Sulfo-tag MSD, представляющей собой электрохемилюминесцентное соединение). Сигналы детектировали с применением устройства для визуализации SECTOR Imager 6000 от MSD, и они соответствовали титрам фосфо-Akt.

Данные обрабатывали. Значения процента ингибирования наносили на график в зависимости от log концентрации тестируемых соединений и наиболее подобранную сигмоидальную кривую зависимости log концентрации-эффект рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа. На основании этих кривых зависимости концентрация-ответ рассчитывали значения IC<sub>50</sub>. Для подбора кривой использовали пять концентраций.

В табл. В представлены полученные значения  $IC_{50}$  (нМ).

Таблица В

Соед. №	$IC_{50}$ pAkt_S473 (нМ)	$IC_{50}$ pAkt_Thr308 (нМ)
1	2	3
2	>513	>513
3	3	~3
4	>513	>513
5	100	99
6	>513	>513
7	42	21
8	25	20
9	>513	>513
10	4	3
11	81	42
12	18	9
13	>513	>513
14	31	11
15	4	2
16	~5	2
17	~3	1
18	1	0,3
19	15	10
20	363	372
21	513	~501
22	>513	>513
23	~68	42
24	36	30
25	>513	>513
26	4	~1,35
27	22	14
28	5	6
29	>513	>513
30	5	~4
31	>513	>513

Соед. №	$IC_{50}$ pAkt_S473 (нМ)	$IC_{50}$ pAkt_Thr308 (нМ)
32	12	17
33	3	4
34	<0,8	3
35	~39	~26,92
36	10	5
37	200	126
38	~0,8	1
39	7	5
40	7	4
41	31	22
42	16	11
43	>513	331
44	74	66
45	166	72
46	>513	>513
47	3	4
48	>513	~457
49	>513	468
50	1	1
51	3	3
52	>513	240
53	214	148
54	>513	>513
55	>513	>513
56	>513	148
57	~5	4
58	>513	295
59	263	110
60	>513	>513
61	182	123
62	52	32

037401

63	9	4
64	13	6
65	6	2
66	13	6
67	195	166
68	257	148
69	117	~32
70	~45	23
71	~15	13
72	2	1
73	>513	331
74	>513	>513
75	2	1
76	7	7
77	~76	~51
78	~219	~295
79	158	123
80	~214	~79
81	~490	219
82	>513	>513
84	56	32
85	48	78
86	513	263
87	>513	>513
88	178	89
89	>513	>513
90	>513	>513
91	>513	234
92	>513	>513
93	41	28
94	8	12

95	34	18
96	25	20
97	>513	>513
98	>513	>513
99	>513	355
100	145	68
101	21	14
102	22	23
103	65	28
104	110	55
105	302	138
106	105	62
107	>513	>513
111	389	162
112	174	~62
113	>513	>513
114	50	18
115	66	31
116	>513	>513
117	49	44
118	>513	>513
119	105	81
120	479	269
121	347	~331
122	40	26
123	>513	>513
124	151	93
125	>513	>513
126	427	275
127	~457	331
128	>513	>513

## 037401

129	112	105
130	89	65
131	501	363
132	52	37
133	59	32
134	>513	>513
135	>513	>513
136	178	65
137	1	1
138	3	2
139	132	249
140	479	>513
141	182	102
142	10	7
143	102	30
144	59	28
145	~32	9
146	83	38
147	10	6
148	68	30
149	251	138
150	138	91
151	490	66
152	62	87
153	316	316
155	437	339
156	42	51
157	>513	417
158	23	20
159	>513	>513
160	58	23

161	>513	>513
162	209	91
163	>513	>513
164	145	71
165	45	11
166	>513	>513
167	>513	~427
168	214	112
169	200	102
170	>513	>513
171	155	102
172	>513	>513
173	78	52
174	>513	>513
175	9	11
176	16	15
177	60	42
178	>513	>513
180	3	1
181	~447	~398
182	1	0
183	6	3
184	2	2
185	~331	148
186	339	182
187	>513	>513
188	22	15
189	>513	>513
192	>513	>513
193	>513	>513
194	>513	>513

## 037401

195	~102	47
196	182	91
197	65	43
198	>513	200
199	>513	309
200	н. о.	н. о.
201	42	26
202	>513	>513
203	98	44
204	>513	>513
205	>513	>513
206	>513	>513
207	372	105
208	186	83
209	>513	>513
210	245	151
211	36	22
212	398	328
213	33	25
214	>513	>513
217	79	49
218	>513	>513
219	>513	>513
220	>513	>513
222	>513	>513
223	>513	>513
224	468	>513
225	102	87
226	20	13
227	27	20
228	>513	347

229	186	96
230	145	141
231	~457	398
232	>513	>513
234	н. о.	н. о.
235	214	79
236	>513	>513
237	20	11
238	219	157
239	>513	>513
240	>513	>513
241	>513	>513
242	>513	>513
243	>513	>513
244	>513	>513
245	>513	>513
249	71	52
250	5	6
251	52	23
252	>513	>513
262	н. о.	н. о.
264	>513	355
272	151	~85
273	447	~257
276	85	46
278	295	178
279	145	115
280	~275	158
281	15	15
282	7	6
286	398	245

## 037401

287	151	48
291	н. о.	н. о.
292	437	234
293	н. о.	н. о.
295	>513	>513
296	42	14
297		20
300	71	85
301	>513	427
302	76	76
303	87	79
304	>513	295
308	>513	>513
309	н. о.	н. о.
316	>513	>513
317	>513	>513
318	>513	~295
328	9	9
332	~316	112
333	>513	148
336	85	46
337	204	71
338	275	98
339	>513	>513
340	76	50
341	46	26
342	н. о.	н. о.
343	389	178
347	219	63
350	н. о.	н. о.
351	н. о.	н. о.

352	14	21
353	52	18
354	>513	>513
355	>513	437
358	>513	>513
359	>513	>513
360	>513	>513
361	229	263
362	229	263
364	49	43
365	20	13
366	102	91
368	120	~23
373	>513	>513
375	н. о.	н. о.
376	105	85
381	209	117
382	513	91
383	23	6
384	20	7
385	32	20
386	>513	>513
389	39	28
390	н. о.	н. о.
391	>513	>513
394	~26,3	18
395	>513	>513
396	>513	>513
397	>513	>513
398	>513	>513
399	>513	>513

## 037401

400	457	~371,54
401	>513	>513
402	>513	>513
117a	н. о.	н. о.
118a	н. о.	н. о.
122a	12	9
123a	>513	380
154a	30	23
154b	>513	>513
184a	3	2
184b	3	2
184c	4	2
237a	6	4
237b	>513	>513
237c	26	11
237d	>513	>513
243a	>513	>513
243b	>513	>513
246a	44	24
246b	н. о.	н. о.
257b	>513	>513
257c	>513	>513
262a	н. о.	н. о.
262b	н. о.	н. о.
279a	58	41
279b	59	>513
280a	87	45
280b	>513	>513
281a	5	3
281b	>513	>513
283a	81	52

283b	н. о.	н. о.
284a	90	61
284b	>513	>513
286a	>513	>513
286b	н. о.	204
287a	31	34
287b	>513	417
292a	155	98
292b	>513	>513
295a	>513	>513
295b	>513	>513
296a	23	16
296b	468	339
297a	200	204
297b	7	3
298a	135	47
298b	501	>513
299a	~45	56
299b	>513	>513
300a	29	19
300b	н. о.	н. о.
302a	>513	>513
302b	54	39
309a	9	8
309b	363	282
312a	>513	>513
312b	>513	>513
313a	257	166
313b	>513	>513
314a	~407	>513
314b	191	н. о.

## 037401

315a	195	>20,42
315b	~110	~85
319a	>513	>513
319b	>513	>513
320a	20	17
320b	н. о.	н. о.
321a	18	8
321b	н. о.	н. о.
322a	>513	>513
322b	42	26
323a	н. о.	н. о.
323b	209	100
324a	13	10
324b	н. о.	н. о.
325a	н. о.	н. о.
325b	>513	263
329a	14	6
329b	>513	>513
334a	339	219
334b	>513	>513
335a	5	2
335b	188	207
338a	115	68
338b	>513	>513
339a	>513	407
339b	>513	>513
344a	>102	56
344b	>513	~513
345a	79	28
345b	>513	>513
346a	178	68

346b	>513	>513
347a	>513	>513
347b	85	60
348a	288	138
348b	>513	>513
349a	4	2
349b	479	302
356a	н. о.	н. о.
356b	н. о.	н. о.
357a	>513	>513
357b	30	14
363a	~126	74
363b	н. о.	н. о.
364a	35	26
364b	>513	>513
365a	52	35
365b	н. о.	н. о.
367a	>513	>513
367b	>513	>513
369a	~363	251
369b	>513	>513
370a	107	40
370b	>513	>513
371a	10	2
371b	>513	251
374a	32	17
374b	>513	>513
379a	~29	22
379b	н. о.	н. о.
380a	н. о.	н. о.
380b	>513	>513

388a	н. о.	н. о.
388b	38	19
391a	н. о.	н. о.
391b	н. о.	н. о.
392a	н. о.	н. о.
392b	н. о.	н. о.
393a	>513	>513
393b	>513	>513
395a	>513	>513
395b	>513	>513
397a	>513	>513
397b	~513	>513
403a	~275	~132
403b	>513	>513
404a	>513	>513
404b	398	295
405a	>513	>513
405b	44	33
406a	8	4
406b	>513	>513
407a	н. о.	н. о.
407b	н. о.	н. о.
408a	н. о.	н. о.
408b	н. о.	н. о.
83a	>513	>513
83b	>513	>513
83c	>513	>513

Примеры возможных композиций.

"Активный ингредиент" (а.и.), используемый по всему описанию данных примеров, относится к соединению формулы (I), в том числе любому его таутомеру или стереоизомерной форме, или его N-оксиду, фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвату; в частности к любому соединению, приведенному в качестве примера.

Типичными примерами рецептов для состава по изобретению являются следующие.

1) Таблетки.

Активный ингредиент 5-50 мг;  
 дикальцийфосфат 20 мг;  
 лактоза 30 мг;  
 тальк 10 мг;  
 стеарат магния 5 мг;  
 картофельный крахмал до 200 мг.

2) Суспензия.

Водную суспензию для перорального введения получали таким образом, чтобы каждый миллилитр содержал 1-5 мг активного ингредиента, 50 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воды до 1 мл.

3) Инъекционная форма.

Композицию для парентерального введения получали путем перемешивания 1,5% (вес./об.) активного ингредиента в 0,9% растворе NaCl или в 10 об.% растворе пропиленгликоля в воде.

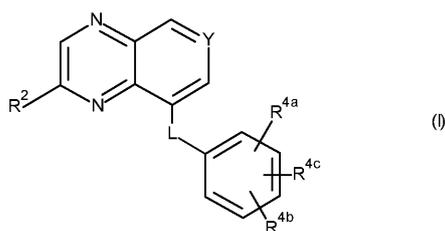
4) Мазь.

Активный ингредиент 5-1000 мг;  
 стеариловый спирт 3 г;  
 ланолин 5 г;  
 белый вазелин 15 г;  
 вода до 100 г.

В данном примере активный ингредиент можно заменить таким же количеством любых соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством любых соединений, приведенных в качестве примера.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



его стереоизомерная форма, где

Y представляет собой CR<sup>3</sup> или N;

L представляет собой -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-CH(C<sub>1-4</sub>алкил)-, -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-;

X представляет собой O, S или NR<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним -OH;

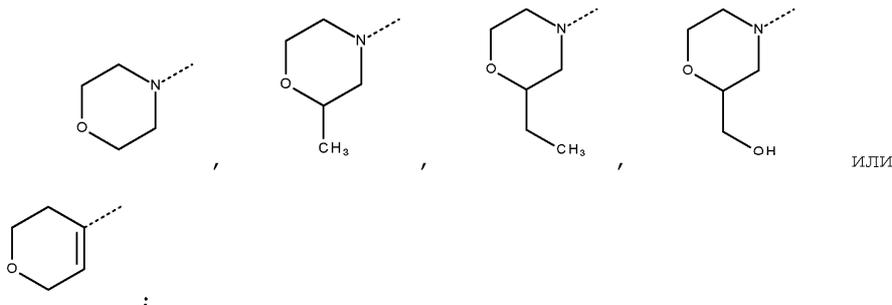
R<sup>1c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup> или C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила и -NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>,

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1a</sup> или R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

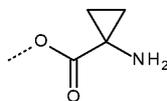
R<sup>2</sup> представляет собой



каждый R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила;

каждый R<sup>6c</sup> и R<sup>6d</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>7</sup>, -(C=O)H, -(C=O)-C<sub>1-4</sub>алкил, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -(C=O)-OR<sup>5c</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-NH-Het<sup>2</sup>, -C(=O)-NH-C<sub>1-4</sub>алкил-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-N(C<sub>1-4</sub>алкил)-C<sub>1-4</sub>алкил-Het<sup>1</sup>, -C(=O)-N(C<sub>1-4</sub>алкил)-Het<sup>2</sup>, C<sub>1-4</sub>алкил, -CH=N-OH, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Het<sup>1</sup>, -CH(OH)-C<sub>1-4</sub>алкил, -C(OH)(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, галоген, или R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора, -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>, Het<sup>1</sup>, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>алкила, -O-(C=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-C<sub>1-4</sub>алкил-Ag



-O-C<sub>1-4</sub>алкил-OH и -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>;

каждый R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -O-C<sub>1-4</sub>алкил-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -(C=O)-O-C<sub>1-4</sub>алкила, -(C=O)-OH, -(C=O)-C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>5c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый R<sup>5d</sup> и R<sup>5e</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила;

каждый R<sup>5f</sup> и R<sup>5g</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;

каждый R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и R<sup>4c</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, галогена, -C(=O)H, -NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>, -O-C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими заместите-

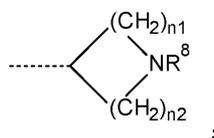
лями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, галогена и  $-NR^{6g}R^{6h}$ ,  
 каждый  $R^{6c}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;  
 каждый  $R^{6g}$  и  $R^{6h}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и гидроксила;

$Het^1$  представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; или  $Het^1$  представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $-(C=O)-OR^{5h}$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил-S(=O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ алкила, гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>; или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A;

каждый  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

$Het^2$  представляет собой



$n1$  равняется 1 или 2;

$n2$  равняется 1 или 2;

$R^8$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

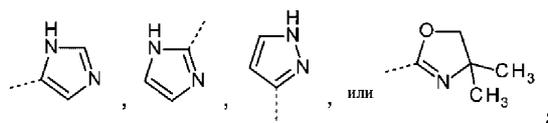
$R^{5h}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

кольцо A представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N; при этом указанные циклобутил, циклопентил, циклогексил или 4-, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл необязательно замещены одним или двумя заместителями, представляющими собой  $C_{1-4}$ алкил, одним заместителем, представляющим собой  $C_{1-4}$ алкил, и одним заместителем, представляющим собой гидроксид, или одним заместителем, представляющим собой гидроксид;

$p$  равняется 1 или 2;

$Ar$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним гидроксидом;

$R^7$  представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

2. Соединение по п.1, где

$R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксид,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH_2$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH(C_{1-4}$ алкила),  $-O-C_{1-4}$ алкил- $N(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>.

3. Соединение по п.1, где

$R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

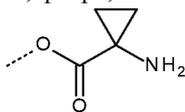
$R^{1b}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксид,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $-NR^{6c}R^{6d}$ ;

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1a}$  или  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_3-$ ;

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_2-$  или  $-(CH_2)_4-$ ;

$R^3$  представляет собой  $R^7$ ,  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-C_{1-4}$ алкил,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-(C=O)-NH-Het^2$ ,  $C_{1-4}$ алкил,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)-C_{1-4}$ алкил,  $-C(OH)(C_{1-4}алкил)_2$ , галоген, или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, вы-

браным из группы, состоящей из гидроксила, фтора,  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,  $Het^1$ ,  $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ алкила,



$-O-C_{1-4}$ алкил-ОН и  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH_2$ .

4. Соединение по п.1, где

L представляет собой  $-CH(C_{1-4}$ алкил)- $CH_2-$ ,  $-CHR^{1a}-X-$  или  $-X-CHR^{1c}-$ ;

$R^{1a}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним -ОН;

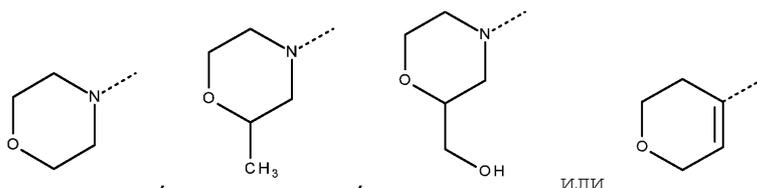
$R^{1c}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

$R^{1b}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1a}$  или  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_3-$ ;

или  $R^{1b}$  взят вместе с  $R^{1c}$  с образованием  $-(CH_2)_2-$ ;

$R^2$  представляет собой



$R^3$  представляет собой  $R^7$ ,  $-(C=O)H$ ,  $-(C=O)-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-(C=O)-OR^{5c}$ ,  $-(C=O)-Het^1$ ,  $-(C=O)-NH-Het^2$ ,  $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ алкил- $Het^1$ ,  $-(C=O)-N(C_{1-4}$ алкил)- $Het^2$ ,  $C_{1-4}$ алкил,  $-CH=N-OH$ ,  $-CH(OH)-CH_2-NR^{5d}R^{5e}$ ,  $-CH(OH)-CH_2-Het^1$ ,  $-CH(OH)-C_{1-4}$ алкил, галоген, или  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, фтора,  $-NR^{5f}R^{5g}$ ,  $Het^1$  и  $-O-C_{1-4}$ алкил-ОН;

каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,

$-S(=O)_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH_2$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкил- $NH(C_{1-4}$ алкила),  $-(C=O)-O-C_{1-4}$ алкила,  $-(C=O)-OH$ ,  $-NH(C_{1-4}$ алкила) и  $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ;

каждый  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила;

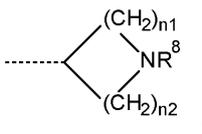
каждый  $R^{6c}$  и  $R^{6f}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, представляющим собой гидроксил;

$Het^1$  представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, который в каждом случае независимо выбран из O,  $S(=O)_p$  и N; или  $Het^1$  представляет собой бициклический 9-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один N-атом;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из  $-NR^{9a}R^{9b}$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $-(C=O)-OR^{5h}$ , гидроксила,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила и  $-NH(C_{1-4}$ алкила); или два заместителя при одном и том же атоме углерода указанного гетероцикла взяты вместе, причем вместе с общим атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца A;

каждый  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

$Het^2$  представляет собой



$n1$  равняется 1;

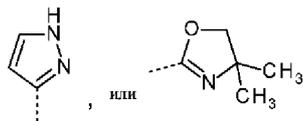
$R^8$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

$R^{5h}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил;

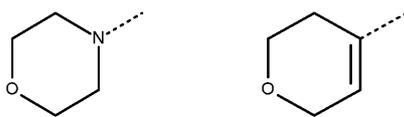
кольцо A представляет собой 4-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, который в каждом случае независимо выбран из O и  $S(=O)_p$ ;

p равняется 2;

R<sup>7</sup> представляет собой



5. Соединение по п.1, где  
 Y представляет собой CR<sup>3</sup>;  
 L представляет собой -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-;  
 X представляет собой NR<sup>1b</sup>;  
 R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;  
 R<sup>1c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;  
 R<sup>1b</sup> представляет собой водород;  
 или R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;  
 R<sup>2</sup> представляет собой

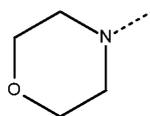


R<sup>3</sup> представляет собой -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -C(=O)-Het<sup>1</sup>, или R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним заместителем, представляющим собой -NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>,  
 каждый R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;  
 каждый R<sup>5f</sup> и R<sup>5g</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, представляющим собой гидроксил;  
 каждый R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и R<sup>4c</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C<sub>1-4</sub>алкила и галогена;

Het<sup>1</sup> представляет собой моноциклический 4-, 5-, 6- или 7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, который в каждом случае независимо выбран из O, S, S(=O)<sub>p</sub> и N;

при этом каждый из них необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила.

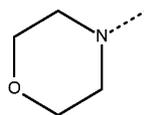
6. Соединение по п.1, где  
 Y представляет собой CR<sup>3</sup>;  
 L представляет собой -CHR<sup>1a</sup>-X-;  
 X представляет собой O, S или NR<sup>1b</sup>;  
 R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;  
 R<sup>1b</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;  
 R<sup>2</sup> представляет собой



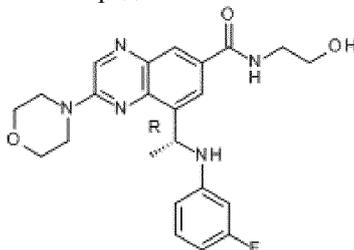
R<sup>3</sup> представляет собой -(C=O)H, -(C=O)-C<sub>1-4</sub>алкил, -(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>;  
 каждый R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, и C<sub>1-4</sub>алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила, -O-C<sub>1-4</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкила, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH<sub>2</sub>, -O-C<sub>1-4</sub>алкил-NH(C<sub>1-4</sub>алкила), -O-C<sub>1-4</sub>алкил-N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub>алкила) и -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>;  
 каждый R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и R<sup>4c</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, галогена и -O-C<sub>1-4</sub>алкила.

7. Соединение по п.1, где Y представляет собой CR<sup>3</sup>;  
 L представляет собой -CHR<sup>1a</sup>-X- или -X-CHR<sup>1c</sup>-;  
 X представляет собой NR<sup>1b</sup>;  
 R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;  
 R<sup>1c</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;  
 R<sup>1b</sup> представляет собой водород.

8. Соединение по п.1, где  
 R<sup>1b</sup> взят вместе с R<sup>1a</sup> или R<sup>1c</sup> с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-.  
 9. Соединение по п.1, где R<sup>2</sup> представляет собой



10. Соединение по п.1, где Y представляет собой CR<sup>3</sup>.
11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения.

12. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности киназы PI3Kβ, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-11.

13. Лекарственное средство для лечения или предупреждения заболевания или состояния, выбранного из рака, аутоиммунных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, аллергии, панкреатита, астмы, полиорганной недостаточности, заболеваний почек, агрегации тромбоцитов, нарушения подвижности сперматозоидов, отторжения при трансплантации, отторжения ткани и повреждений легких, представляющее собой соединение по любому из пп.1-11.

14. Лекарственное средство по п.13, где заболевание или состояние представляет собой рак.

15. Лекарственное средство по п.14, где заболевание или состояние представляет собой рак предстательной железы.

